## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number:

10-007658

(43)Date of publication of application: 13.01.1998

(51)Int.CI.

CO7D231/40 A61K 31/415 A61K 31/44 CO7D231/38 CO7D401/04 CO7D405/04

CO7D409/04

(21)Application number : 09-056883

(22)Date of filing:

24.02.1997

(71)Applicant: SUMITOMO PHARMACEUT CO LTD

(72)Inventor: MATSUSHITA YOSHIYO

HASEGAWA HIROHIKO KURIBAYASHI YOSHIKAZU

**OHASHI NAOHITO** 

(30)Priority

Priority number: 08 65498 Priority date: 26.02.1996

Priority country: JP

## (54) DERIVATIVE OF SULFONYL UREIDOPYRAZOLE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the new subject compound having inhibiting action for an endoserine transforming enzyme and useful for curing agents and therapeutic agents for various diseases such as circular diseases, trachea contraction, etc., caused by endoserine. SOLUTION: This derivative of sulfonyl ureidopyrazole is a compound expressed by formula I or II (A is O or S; R1 is an alkyl, alkenyl, aryl, etc.; R2 and R3 are each H, an alkyl, an alkenyl, an aryl, a heteroarylalkyl, etc.; R4 and R6 are each H, a halogen, cyano, nitro, alkyl, etc.; R5 is H, an alkyl, an alkenyl, an alkynyl, a heterocyclic group, etc.) or its pharmaceutically allowable acid added salt or an alkali added salt and e.g. 4cyano-1-phenyl-5-[(3- benzenesulfonyl)-ureide]-(1H)pyrazole, etc., are cited. The compound of formula I is obtained by reacting a reaction product of a compound of formula III with a compound of formula IV with a compound of the formula R2'-W (R2' is the same] with R2 but except H; W is a releasing group).

## **LEGAL STATUS**

[Date of request for examination]

∫ [Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出顧公開番号

特開平10-7658

(43)公開日 平成10年(1998) 1月13日

最終質に絞く							
	<b>弁理士 中村 敏夫</b>	弁理士	(74)代理人	(74			
	女製媒株式会社内	友製薬					
目1番98号住	大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住	大阪市					
	数行・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	双并 教育	(72)発明者	72			
	女蜘蛛株式会社内	女奴隶					
目1番98号 住	大阪市此花区春日出中3丁目1番88号 住	大阪市					
	游游	長谷川 浩彦	(72) 発明者	(72)		日本 (JP)	(33)優先權主張因
	友製業株式会社内	友製薬	,			平8 (1996) 2月26日	(32) 優先日
目1番98号住	大阪市此花区春日出中3丁目1番98号	大阪市				特國平8-65498	(31)優先權主張番号
	蝕代	松下住代	(72)発明者	(72)			
2丁目2番8号	大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号	大阪府			<b>月24日</b>	平成9年(1997)2月24日	(22)出版日
	住友製薬株式会社	住友製					
	370	(71)出職人 000183370	人類用(	(71)		<b>特展平9-56883</b>	(21)出國群与
現終頁に統へ	FD (全180頁)	請求項の数19		未辦決	<b>外語母傳</b>		
	ABX					ABX	
	ABU					ABU	
	ABN					ABN	
	ABA	1/415	A61K 31/415	A 6	•	ABA	A 6 1 K 31/415
		1/40	C 0 7 D 231/40	င္ပ			C 0 7 D 231/40
技術表示箇所			1	۲	庁内整理番号	裁別記号	(51) Int.CL.

(54) 【発明の名称】 スルホニルウレイドパラゾール解算体

クレイドー(IH) ーパラゾール競導体およびそれらの歯, して有用なエンドセリン変換酵素阻害剤を提供する。 ショック、阪自信、腎障害などの治疫薬および予防薬と 【解決手段】 一般式(1)で表される5ースルホニル

系不全、血管障害、溃瘍、胃粘膜障害、エンドトキシン

【課題】循環器系の疾患、気管収縮、神経性障害、分泌

<sup>¯</sup>なっていてもよく、水素原子、アルキル基等を表し、R 、基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基等を 4 はハロゲン原子、アルデヒド島、カルボキシル島、シ アノ基等を喪し、R<sup>5</sup> は、アルケニル基、アルキニル ル基等を表し、R<sup>2</sup> およびR<sup>3</sup> はそれぞれ同一または異 ルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキ [式中、A は酸素原子または硫黄原子を表し、R<sup>1</sup> はア

11

表し、R6 は水素原子、ハロゲン原子等を表す。]

[4:1] 【請求項1】 一般式(1)もしくは(2) 【特許請求の範囲】

3

もしくは式 (b)

ルキル苺、アルケニル苺、アルキニル苺、シクロアルキ 式中、Aは酸素原子または硫黄原子を表す。R<sup>1</sup> はア A1 A2 A3 A4 (化4)

いてもよく、各々水素原子、アルキル基、アルケニル O-R12, -O-CO-R12, -O-CS-R12, -S -R12, -CO-S-R12, -CS2 -R12, -CS-ロ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シク 置換ヘテロ環基、もしくは置換ヘテロアリールアルキル ニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアル 換ヘテロ環甚を喪すか、または前記式(a)もしくは ルキル基、置換ヘテロアリールアルキル基、もしくは置 クロアルケニルアルキル基、置換アリール基、置換アラ 置換アルキニル甚、置換シクロアルキル基、置換シクロ OSO2 -R<sup>12</sup>、置換アルキル基、置換アルケニル基、 O2 -N (R12) R13, -N (R12) -CO-R13, -13. -CSN (R12) R13. -S (O) | -R12. -S -CO-R12, -S-CS-R12, -CON (R12) R (R12) R13, -CO-R12, -CS-R12, -CO2 ロ環基、ヘテロアリールアルキル基、-OR<sup>12</sup>. -N ロアルキル甚、シクロアルケニル甚、アリール基、ヘテ もよへ、各々水紫原子、ハロゲン原子、シアノ苺、ニト す。R4およびR6 はそれぞれ同一または異なっていて 基を喪すか、または前記式(a)もしくは(b)を喪 ニルアルキル基、置換アリール基、置換アラルキル基、 基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケ ニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル ル基、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキ ル基、アリール基、ヘテロ環基、ヘテロアリールアルキ 基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニ を表す。R<sup>2</sup> およびR<sup>3</sup> はそれぞれ同一または異なって アルケニル基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シ (b)を要す。Roは、水紫原子、アルキル基、アルケ

> ロアルケニルアルキル基、置換アリール基、置換アラル ルケニル苺、置換シクロアルキルアルキル苺、置換シク 換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロア ルアルキル뵶、クテロ境뵶、IORプ、ISRプ、IN テロ環基を表すか、または式(a) キル苺、霞換ヘテロアリールアルキル甚、または置換へ ル基、シクロアルケニル基、アリール基、ヘテロアリー (R7) R71、囮換アルキル基、囮換アルケニル基、団

 $-A_1-A_2-A_3-A_4$ 

表す。前記及び後記の定義もしくは式において、 **基、置換ヘテロ環基、もしくは置換ヘテロアリールアル** ルケニルアルキル苺、置換アリール苺、置換アラルキル ニル甚、置換シクロアルキルアルキル甚、置換シクロア R12. -CO-S-R12. -CS2 -R12. -CS-O -R12. -CON (R12) R13. -CSN (R12) ルキル樹、 —CO—R12, —CS—R12, —CO2 — キル苺を表すか、または前記式(a)もしくは(b)を ルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケ 12) R13、쮭換アルキル基、置換アルケニル基、置換ア R<sup>13</sup>, −S (O) | −R<sup>12</sup>, &L<1↓−SO2 −N (R

換ヘテロアリールアルキル基を表す。ただし、一N(R 換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキ 含んでもよい飽和3ないし8員環を衰してもよい。 らが結合する窒素原子と共に、環中に他のヘテロ原子を 7) R71の場合に、R7及びR71が互いに結合して、それ **ール基、値換アラルキル基、置換ヘテロ環基、または置** ルキル苺、置換シクロアルケニルアルキル苺、置換アリ ル苺、箆換シクロアルケニル苺、箆換シクロアルキルア アリールアルキル基、ヘテロ環基、置換アルキル基、置 アルキル苺、シクロアルケニル苺、アリール苺、ヘテロ 子、アルキル苺、アルケニル苺、アルキニル苺、シクロ (1) R7及びR71は同一または互いに独立して水素原

合う二つが一緒になって一CH=CH-良いは一C=C 各々単結合もしくは、一CH2一を表すか、または隣り (2) A1、A2、A3、およびA4は同一または異なって

る甚であり、それぞれ同一または異なってハロゲン原 もよく、環構成炭素原子に結合する水素原子と置き換わ (3) RXはなくてもよいが、1つまたは2以上あって

ケニル甚、アリール甚、ヘテロ環甚、ヘテロアリールア

8

キル基、ヘテロ環基、または-A5-A6-A7-A8-F ル苺、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリールアル キル苺、シクロアルケニル苺、シクロアルケニルアルキ アルキニル葛、シクロアルキル苺、シクロアルキルアル 子、ニトロ基、シアノ基、アルキル基、アルケニル基、

は0、1、または2を表す)を表す。 (5) Jは酸素原子、または-S(O)<sub>q</sub>-(式中、q (ただし、oとpは同時にOにならない)を表す。 (4) oおよびpは独立してOまたは1から3の整数

置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニル ヘテロ環基、または置換ヘテロアリールアルキル基を見 アルキル基、置換アリール基、置換アラルキル基、置核 **基、徴換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基** 置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル アリール基、ヘテロ環基、ヘテロアリールアルキル基 ルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、 (6)RIIは水素原子、アルキル葛、アルケニル葛、ア

う二つが一緒になってーCH=CH-段いはーCⅡC-々単結合、もしくは一CH2ーを表すか、または隣り合 (7) A5、A6、A7およびA8は同一または異なって各

R<sup>9</sup>を扱す。 R<sup>9</sup>. -O-CO2-R<sup>8</sup> または-N (R<sup>8</sup>) -CO-R9. -S (O) | -R8. -SO2 -N (R8) CS-R8, -CON (R8) R9, -CSN (R8) -R8. -O-CS-R8. -S-CO-R8. -S-(8) RYIX-OR8. -N (R8) R9. -CO-R -CS-R8. -CO2 -R8. -CO-S-, -cs<sub>2</sub> -R<sup>8</sup>, -cs-o-R<sup>8</sup>, -o-co

(9) 1は0、1または2を表す。

-テロアリールアルキル苺、ヘテロ環苺、置換アルキル クロアルキル苺、シクロアルケニル苺、アリール苺、ヘ 素原子、アルキル苺、アルケニル苺、アルキニル苺、シ は一S〇2 一R8 のときは、R8 は水素原子でない。 S-CO-R8. -S-CS-R8. -SO-R8 #た い。ただし、-0-C0-R8. -0-CS-R8. -ロ原子を含んでもよい飽和3ないし8員環を表してもよ 原子(及び炭素原子と)一緒になって、環中に他のヘテ はR8及びR9は互いに結合して、それらが結合する窒素 キル甚を表す。ただし、—N(R<sup>8</sup> )R<sup>9</sup>. —CON アラルキル基、ヘテロ環基、またはヘテロアリールアル ルキル槝、シクロアルケニルアルキル槝、アリール苺、 ロアルキル甚、シクロアルケニル苺、シクロアルキルア 原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シケ (10) R<sup>8</sup> 及びR<sup>9</sup> は同一または互いに独立して水梁 (11) R<sup>12</sup>およびR<sup>13</sup>は同一または異なって、各々水 (R8) R9. -CSN (R8) R9. -SO2 -N (R<sup>8</sup> ) R<sup>9</sup> . 非たは-N (R<sup>8</sup> ) -CO-R<sup>9</sup>の協合

> 2 一尺12 であるときは、尺12は水素原子でない。 R12. -S-CS-R12. -SO-R12 または-SO 0-C0-R12, -0-CS-R12, -S-C0-換アリール基、置換アラルキル基、置換へテロアリール ロアルケニル基、置換シクロアルケニルアルキル基、閏 **基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロ** アルキル基、または置換ヘテロ環基を表す。ただし、 アルキル苺、徴換シクロアルキルアルキル苺、徴換シク

環基における置換基は、同一または異なって1個または ロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアル 甚、置換ヘテロアリールアルキル基、または置換ヘテロ ケニル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、 アルキル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアル キニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルキル ーA7−A8−RY、または式(e) アラルキル甚、ヘテロアリールアルキル基、-A5-A( ノ甚、アルキル甚、アルケニル基、アルキニル基、シク 2個以上あってもよく、ハロゲン原子、ニトロ基、シア ケニルアルキル基、置換アリール基、置換アラルキル (12) 置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アル

$$A_1$$
  $A_2$   $A_3$   $A_4$   $B$   $R^*$ 

い。〕で表される化合物またはそれらの薬学的に許容さ 接する炭素原子に結合する置換基どうしが結合し、該炭 換アラルキル基、置換ヘテロ環基、もしくは置換ヘテロ 置換シクロアルケニルアルキル基、置換アリール基、图 シクロアルケニル基、置換シクロアルキルアルキル基、 る。ただし、当該置換基が置換シクロアルキル基、置換 基、アリール基またはヘテロ環基を表す)から選ばれ セコン変換酵素阻容剤。 れる酸付加塩もしくはアルカリ付加塩を含有するエンド 衆原子と一緒になって、4~8員環を形成してもよ アリールアルキル基における置換基である場合には、関 (式中、B環はシクロアルキル基、シクロアルケニル

【請求項2】 一般式(1)もしくは(2)

11

1 と同じ意味を要す。)で要わされる化合物またはそれ エンドトキシンショック、敗血症または腎障害の治療媒 啓、分泌系不全、血管障害、潰瘍、腫瘍、胃粘膜障害 塩を含有する、循環器系の疾患、気管収縮、神経性障 らの薬学的に許容される酸付加塩もしくはアルカリ付加 (A、R<sup>1</sup> 、R<sup>2</sup> 、R<sup>3</sup> 、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup> は鯖状り

Indian J. Chem., se 934, 25B(9), (1986)

炎、フイノー病、糖尿病の合併症、肺ガソ、胃潰瘍、胃 マー病、子瘡症、動脈硬化、パージャー病、高安動脈 **暫れん稿、へも膜下出血、脳卒中、脳梗塞、アルツハイ** 安定狭心症、心肥大、高血圧、肺性高血圧、喘息、脳血 項2記載の医薬。 もしくは慢性腎不全の治療薬、または予防薬である請求 粘膜障容、エンドトキシンショック、敗血症または急性 【請求項3】 心筋虚血、うっ血性心不全、不整脈、不

Indian J. Chem., sect.B 934, 25B(9), (1986)

[109274-52-4]

項1と同じ意味を喪す。但し、以下の化合物を除く。 (A、R1、R2、R3、R4、R5 およびR6 は購収

【化13】

Pol.J. Pharmcol. Pharm., 479, 26(4), (1974)

Pol.J. Pharmool. Pharm., 479, 26(4), (1974)

Pol.J. Pharmcol. Pharm., 479, 26(4), (1974)

Pol.J. Pharmcol. Pharm., 479, 26(4), (1974)

(化19)

Pol.J. Pharmcol. Pharm., 479, 26(4), (1974)

iii) R1 がーN(R7) R71である化合物 はアルキル基である化合物 ピラゾール誘導体またはそれらの薬学的に許容される酸 物)で嵌わされる5-スルホニルウレイドー(1 H)iv) R<sup>1</sup> が置換ヘテロアリールアルキル基である化合 ii) R<sup>1</sup> が2ーメチルフェニル基でかつ、R<sup>5</sup>が水紫又 で表される化合物 **寸坩堝もしくはアルカッ付坩堝。** 【請求項5】 一般式(2)

項1と同じ意味を表す。但し、以下の化合物を除く。 (A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> およびR<sup>6</sup> は請求

i) 下記式 [化20]

Pol.J. Pharmool. Pharm., 479, 26(4), (1974)

学纲報告名城大学農学部 [144849-11-6] 49, 28, (1992)

学術報告名城大学農学部 [144849-10-5] 49, 28, (1992)

【化22】

学術與告名城大学良学部 [144849-09-2] 49, 28, (1992)

【化23】

または

ある化合物 ii) R¹ が2ーメチルフェニル基でかつ、R5が水素で で表される化合物

加塩またはアルカリ付加塩。 ラゾール誘導体またはそれらの薬学的に許容される酸付 轸)た嵌かたる3ースプホリプシフイドー(114)IA iV)R1 が世換へテロアリールアルキル基である化合 iii) R1 が置換又は無置換ピラゾリルである化合物

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ同一または異なっていてもよ ルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、置換シ アラルキル堪であり、 く、各々水素原子、アルキル基、置換アルキル基または クロアルキル基または置換アラルキル基であり、 【請求項6】 R1がアリール基、置換アリール基、ア

R6が水素原子、アルキル基、置換アルキル基、アリー シクロアルキル甚、アリール基、置換アルキル基、置核 またはそれらの薬学的に許容される酸付加塩もしくはア ル基または置換アリール基である請求項5記載の化合物 シクロアルキル基、置換アリール基または式(a)で表 R4が水素原子またはシアノ基でありR5がアルキル基

**ラセリ 付加祖** 

請求項7】 一般式(1)

たは置換ヘテロアリールアルキル基を表すか、またはヨ 基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルク ル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル 7 、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニ キル苺、ヘテロアリールアルキル苺、-OR<sup>7</sup> . -SR 甚、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、アラル ル苺、シクロアルキルアルキル苺、シクロアルケニル ルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキ ニルアルキル基、置換アリール基、置換アラルキル基ま [式中、Aは酸素原子または硫黄原子を表す。R<sup>†</sup> は7

$$(CH2)0 J0 (c)$$

学術報告名城大学農学部 48, 28, (1992) [144849-08-1] 【化26】

SO2 -R12, -SO2 -N (R12) R13, -N -R12, -CO<sub>2</sub> -R12, -CO-R12, -CS-R12, -O-CO-R12, -CON (R12) R13, -O 換シクロアルケニルアルキル苺、置換アリール基、置換 **基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シ** 基、アリール基、アラルキル基、ヘテロ環基、ヘテロア いてもよく、水素原子、アルキル基、アルケニル基、 ルキル肼、-N (R12) R13, -OR12, -S (O) | **一ル基、アラルキル基、ヘテロ環基、ヘテロアリールア** 甚、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル甚、シ ルアルキル基を表すか、または前記式(c)もしくは クロアルケニル基、歴換シクロアルキルアルキル基、個 ル基、シクロアルケニル基、シクロアルケニルアルキル ルキニル甚、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキ を摂す。R<sup>2</sup> およびR<sup>3</sup> はそれぞれ同一または異なって クロアルケニル甚、シクロアルケニルアルキル甚、アリ 基、ニトロ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル アラルキル基、囮換ヘテロ環基または置換ヘテロアリー リールアルキル基、置換アルキル基、置換アルケニル (R12) - CO-R13、置換アルキル基、置換アルケニ (d)を表す。R<sup>4</sup>は水紫原子、ハロゲン原子、シアノ

R12, -CO-R12, -CS-R12, -CON (R12) 換アルケニル甚、置換アルキニル甚、置換シクロアルキ 換アラルキル基、置換ヘテロ環基または置換ヘテロアリ シアノ苺、ニトロ苺、アルキル苺、アルケニル苺、アル ロアリールアルキル基を表すか、または前記式(c)も **ール甚、置換アラルキル甚、置換ヘテロ環甚、膛換ヘテ** ル苺、置換シクロアルケニル苺、置換シクロアルキルア R13. -SO2 -N (R12) R13、団換アルキル棋、図 リールアルキル甚、 -S (0) | -R<sup>12</sup>. -CO2 -基、アリール甚、アラルキル基、ヘテロ環基、ヘテロア ルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキ ールアルキル基を表すか、または前記式(c)もしくは 置換シクロアルケニルアルキル基、置換アリール基、固 キニル甚、シクロアルキル甚、シクロアルキルアルキル しくは(d)を喪す。Rg は水紫原子、ハロゲン原子、 ルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アリ ル苺、シクロアルケニル苺、シクロアルケニルアルキル シクロアルケニル苺、萓換シクロアルキルアルキル苺 ル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換 (d)を衷す。R<sup>5</sup>は、アルキル苺、アルケニル苺、ア

もしくは式 (d)

送、シクロアルケニル塔、シクロアルケニルアルキル送、アリール塔、アラルキル塔、ヘテロ環送、ヘテロアリールアルキル塔、マラルキル塔、ヘテロ環接、ヘテロアリールアルキル塔、マーCO2ーR12、一CO-R12、一CO-R12、一CO-R12、一CO-R12、一CO-R12、一CO-R12、一CO-R12、一CO-R12、一CO-R12、一CO-R12、一CO-R12、一CO-R12、一CO-R12、一CO-R13、便換アルキル塔、健接アルケニル塔、健接シクロアルキル塔、健接シクロアルケニル塔、健接シクロアルキル塔、健接シクロアルケニル塔、健接シクロアルキル塔、健接シクロアルケニル塔、健接シクロアルキル塔、健接シクロアルケニル塔、は接シクロアルキル塔、は接いプロアルキル塔、は接へテロアリールボールは、を表す。前記及び後記の定義もしくは式におい

(1) R<sup>7</sup> は、水祭原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルケニルケニル・シクロアルキル基、シクロアルケニルアルキル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール路、アラルキル基、マクロアルケニルアルキル基、アリールアルキル基、置換アルキル基、置換アルキル基、置換アルキル基、置換アルキル基、置換アルキル基、置換アルキル基、置換アカロアルキル基、置換アクロアルキル基、置換アクロアルキルールアルキルースでである。
は、アラルキルースでは、では、アン・ドングのである。

(2) oおよびpは独立してOまたは1から3の整数(ただし、oとpは同時にOにならない)を表す。 (3) 」Oは触素原子、または硫質原子を要す。

(4) R14は水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル工ル基、シクロアルキル工ルキル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、アラルキル基、ベラロアルケニル基、医換アルキル基、医換シルキル基、医換シクロアルケニル基、医換シクロアルケニル基、医換シクロアルケニル基、医換シクロアルケニル基、医換シクロアルケニル基、医換シクロアルケニル基、医換シクロアルケニル基、医換シクロアルケニル基、医換マロアルキル基、医換ヘテロアリール基、医換ヘテロアリール本ル基、医換ヘテロアリールアルキル基、医換ヘテロアリールアルキル基、医換ヘテロ環語または医換ヘテロアリールアルキル基、医換ヘテロ環語または医換ヘテロアリールアルキル基を要す。

【請求項8】 一般式(2)

(5) 1は0、1または2を表す。

(6) R<sup>8</sup> 及びR<sup>9</sup> は同一または互いに独立して水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルケニル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、アリール基、アリール基、アリール基、アリール基、アリール基、アリール基、アリール基、アリール基、アリール基、アリール基、アリール基、アリールースルキル基を要す。

(7) R12およびR13は同一または異なって、水素原、子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキルは、シクロアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロ環基、電換アルキル基、電換シクロアルケニル基、電換アリール

11

甚、置換アラルキル基、置換ヘテロ環基または置換ヘテロアリールアルキル基を表す。

a) R4 が米素原子のときはR<sup>†</sup> は4ークロロフェニルまたは2ーメチルフェニルを要し、 たは2ーメチルフェニルを要し、 b) R<sup>5</sup> がアルキル基のときはR<sup>4</sup> はシアノ基を要し、

で要される化合物を除く。] で要される化合物またはそれらの薬学的に許容される酸付加塩もしくはアルカリ付きは

(式中、Aは酸素原子または硫酸原子を表す。R1はアルキル基、アルケニル基、アルキール基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルケニル基、シクロアルケニルアルキル基、フリール基、アラルキル基、ヘテロアリールアルキル基、一〇R7ーSR7、置換アルキル基、置換シクロアルキール基、置換シクロアルキール基、置換シクロアルキール基、置換シクロアルキール基、置換シクロアルケニルを、置換シクロアルキールチール。

(CH<sub>2</sub>) (CH<sub>2</sub>) (c)

O-R12, -CON (R12) R13, -OSO2 -R12, -N (R12) R13, -OR12, -S (O) | -R12, -CO2 -R12, -CO-R12, -CS-R12, -O-C 基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロ ルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキ いてもよく、水衆原子、アルキル基、アルケニル基、ア を表す。R<sup>2</sup> およびR<sup>3</sup> はそれぞれ同一または異なって S-R12, -CON (R12) R13, -SO2 -N **置換ヘテロ環基または置換ヘテロアリールアルキル甚を** 基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケ R13、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキ ラルキル基、ヘテロ環基、ヘテロアリールアルキル基、 ニル甚、シクロアルケニルアルキル甚、アリール基、ア アルキル甚、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケ ルアルキル基を喪すか、または前記式(c)もしくは アラルキル基、置換ヘテロ環基または置換ヘテロアリー 換シクロアルケニルアルキル基、置換アリール基、置換 クロアルケニル基、置換シクロアルキルアルキル基、個 基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シ リールアルキル基、置換アルキル基、置換アルケニル 基、アリール基、アラルキル基、ヘテロ環基、ヘテロア ル基、シクロアルケニル基、シクロアルケニルアルキル 基、ヘテロ環基、ヘテロアリールアルキル甚、 一S 表すか、または前記式(c)もしくは(d)を表す。R ニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル -SO2 -N (R12) R13, -N (R12) -CO-甚、シクロアルキルアルキル苺、シクロアルケニル苺、 iは、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル ニルアルキル甚、徴換アリール基、置換アラルキル基、 (O) | -R12, -CO2 -R12, -CO-R12, -C (d)を喪す。R4はハロゲン原子、シアノ基、ニトロ ンクロアルケニルアルキル甚、アリール基、アラルキル

アルキル基、シクロアルキルスルキル基、シクロアルケニル基、ジクロアルケニルアルキル基、アリール基、アリール基、アリール基、ヘテロアリールアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリールアルキル基、ーN(R12)R13、一OR12、一S(O)|-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R13、個換アルキル基、個換シクロアルキール基、個換シクロアルキル基、個換シクロアルキル基、個換シクロアルキル基、の換シクロアルキル基、の換シクロアルキル基、の換シクロアルキル基、の換シクロアルキル基、の換シクロアルキル基、の換シクロアルキル基、の換シクロアルキル基、の換シクロアルキル基、の換シクロアルキル基、の換シクロアルキル基、の換シクロアルキル基、の換シクロアルキル基、の換シーロアルキル基、の換シーロアルキル基、の換シーロアルキル基、の換シーロアルキル基、の換シーロアルキル基、の換シーロアルキル基、の換シーロアルキル基をすか、または前記式(c)もしくは(d)を表す。前記及び後記の定義もしくは式において、

(1) R<sup>7</sup> は、水奈原子、アルキル甚、アルケニル甚、アルキニル甚、シクロアルキル甚、シクロアルケニル 甚、シクロアルキルアルキル甚、シクロアルケニルアル キル甚、アリール甚、アラルキル甚、ヘテロ環基、ヘテロアはールアルキル甚、西換アルキル甚、配換アルキル甚、配換アルキル甚、配換アルケニル甚、配換アルキル甚、配換シクロアルケニル甚、配換シクロアルケニルアルキル甚、配換シクロアルケニルアルキル甚、配換シクロアルケニルアルキル甚、配換シクロアルケニルアルキル甚、配換アリール甚、配換アラルキル甚、配換マラルキル甚、配換マラルキル甚、配換ヘテロアリールアルキル甚を要す。

(2) oおよびpは独立して0または1から3の整数 (ただし、oとpは同時に0にならない)を要す。

(3) 」のは酸紫原子、または硫黄原子を表す。

(4) R<sup>14</sup>は水素原子、アルキル甚、アルケニル甚、アルキニル甚、シクロアルキル甚、シクロアルキルオル甚、シクロアルキルオル甚、シクロアルケニルアルキル甚、ジクロアルケニルオル甚、アリール甚、アカルキル甚、危後アルキル甚、危後アルキル甚、危後シクロアルケニル甚、危後シクロアルケニル甚、危後シクロアルケニル甚、危後シクロアルケニル甚、危後シクロアルケニル甚、危後シクロアルケニル甚、危後シクロアルケニル甚、危後シクロアルケニル。

(5) 1は0、1または2を表す。

(6) R8 及びR9 は同一または互いに独立して水栗原子、アルキル甚、アルケニル甚、アルキニル甚、シクロアルキルアル アルキル甚、シクロアルケニル甚、シクロアルキルアルキル塔、シクロアルケニルアルキル塔、アリール塔、アリール塔、アリール塔、アリール塔、ペテロアリールアルキル塔を要す。

(7) R12およびR13は同一または異なって、水栗原子、アルキル甚、アルケニル甚、アルキニル甚、シクロアルキル子、アルキル甚、シクロアルケニル甚、シクロアルキルアルキル甚、シクロアルケニルアルキル甚、アリール甚、アラルキル甚、ヘテロ環甚、度換アルキル甚、で換フェニルアルキル甚、面換フォニル

ਛੇ

物またはそれらの薬学的に許容される酸付加塩もしくは S (O) | -R8, -SO2 -N (R8) R9, -N -R8. -O-CO-R8. -CON (R8) R9. -キル苺、ヘテロアリールアルキル苺、一OR<sup>8</sup> . 一N 甚、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、アラル ル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニル ルキル甚、アルケニル甚、アルキニル基、シクロアルキ あってもよく、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ア おける置換基は、同一または異なって1個又は2個以上 置換ヘテロ環基または置換ヘテロアリールアルキル基に ニルアルキル甚、置換アリール基、置換アラルキル基、 基、匿換シクロアルキルアルキル基、匿換シクロアルク **ニル基、団換シクロアルキル基、団換シクロアルケニル** (8) 置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキ (R8) R9. -CO-R8. -CS-R8. -CO2  $(R^8)-CO-R^9$  から選ばれる。] で扱される化合

【請求項8】R1が、アリール基、産換アリール基、アルキル基、産換アルキル基、シクロアルキル基、産換シクロアルキル基または医換アラルキル基である請求項4分ロアルキル基または医換アラルキル基である請求項4記載の5ースルホニルウレイドー(1H)ーピラゾール誘導体またはそれらの薬学的に許容される酸付加塩もしくはアルカリ付加塩。

【請求項10】R<sup>2</sup> 及びR<sup>3</sup> の少なくとも一方が水素原子、アルキル基、置換アルキル基またはアラルキル基である請求項4記載の5ースルホニルウレイドー(1+) ーピラゾール誘導体またはそれらの薬学的に許容される 酸付加塩もしくはアルカリ付加塩。

【請求項11】R<sup>4</sup>が水素原子、シアノ基、メチル基、 又はエチル基である請求項4記載の5−スルホニルウレ イドー(1H)−ピラゾール誘導体またはそれらの薬学 的に許容される酸付加塩もしくはアルカリ付加塩。

【請求項12】 R5 がアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、置換アルキル基、置換ンクロアルキル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、置換プリール基、または式(a)

置換アリール基、または式(a) 【化31】

$$-A_1 - A_2 - A_3 - A_4 - (CH_2)_b R^x$$
(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>
(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>
(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>

(式中、 A1、 A2、 A3、 A4、 RX、 J、 のおよびpは請求項1と同じ館味を表す)で表される基である請求項4記載の5ースルホニルウレイドー(1H)ーピラゾール誘導体またはそれらの選挙的に許容される酸付加塩もしくはアルカリ付加塩。

【請求項13】R<sup>6</sup> が水素原子、アルキル基、置換アルキル基、アリール基または置換アリール基である請求項~4記載の5-スルホニルウレイドー(1H)-ピラゾー

ル誘導体またはそれらの薬学的に許容される酸付加塩もしくはアルカリ付加塩。

(請求項14] R1 がシクロヘキシル基、フェニル基、2ーナフチル基、3ーナフチル基、3ートリル基、4ーエチルフェニル基、4ーエチルフェニル基、4ーエチルフェニル基、4ーロープロピルフェニル基、4ーロープロピルフェニル基、4ーロープロピルフェニル基、4ーロープロピルフェニル基、3ーインプロピルフェニル基、4ーロープチルフェニル基、4ーロピルフェニル基、3ーインプチルフェニル基、4ーインプチルフェニル基、3ーインプチルフェニル基、4ーメンプチルフェニル基、3ーメトキシフェニル基、4ークロロフェニル基、3ーグロモフェニル基、4ープロモフェニル基、3ープロモフェニル基、4ープロモフェニル基、3ープロモフェニル基、4ープロモフェニルはアンフェニル基、3ープロモフェニル基、4ープロモフェニル基である請求項4記載の5ースルホニルウレイドー(11)ーピラソール誘導体またはそれらの楽学的に許容される酸付加塩もしくはアルカリ付加塩。

【請求項15】R2 が水素原子、メチル基またはベンジル基であり、R3 が水素原子、メチル基、2 -メトキシエチル基またはベンジル基である請求項4記載の5-スルホニルウレイドー(1H)-ピラゾール誘導体またはその設付加塩もしくはアルカリ付加塩。

(調求項16) R5 がピニル基、エチル基、nープロピル基、インプロピル基、シクロヘキシル基、シクロペシ チル基、フェニル基、チオフェンー2ーイル、チオフェンー3ーイル、フランー2ーイル、フランー2ーイルである調 たはテトラビドロ(4H)ーピランー4ーイルである調 求項4記載の5ースルホニルウレイドー(1H)ーピランール誘導体またはそれらの薬学的に許容される酸付加 グール誘導体またはそれらの薬学的に許容される酸付加 塩もしくはアルカリ付加塩。

(請求項17) R6 が水桒原子、メチル基、エチル基、ロープロピル基、ロープチル基、インプロピル基、シアンチル基、メトキシカルボニルメチル基またはエトキシカルボニルメチル基である請求項4記載の5ースルホニルウレイドー(1H)-ピラゾール誘導体またはそれらの奨学的に許容される酸付加塩もしくはアルカリ付加塩。

【請求項18】 R1がアリール基、置換アリール基、 アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、置換 シクロアルキル基または置換アラルキル基であり、 R2およびR3はそれぞれ同一または異なっていてもよく、各々水素原子、アルキル基、置換アルキル基または アラルキル基であり、

R4が水素原子またはシアノ基であり、 R5がアルキル苺、シクロアルキル苺、アリール苺、個 換アルキル苺、面換シクロアルキル苺、面換アリール苺 または式 (a) で要される苺であり、

R6が水素原子、アルキル基、置換アルキル基、アリール基または置換アリール基である請求項 4 記載の 5 ースルボールウレイ ドー(IH) ーピラゾール誘導体またはそれらの薬学的に許容される酸付加塩もしくはアルカリ付

台塘。

【請求項19】下記(1)~(26)いずれかの化合物である請求項4記載の5-スルホニルウレイド−(H) ーピラゾール誘導体またはそれらの薬学的に許容される設付加塩もしくはアルカリ付加塩。

- (1)5-{3-(4-トルエンスルホール)-やフィピ|-4-ツアノ-1-シクロヘキツルー(H)-ピ
  サソール
- (2)5-(3-ベンゼンスルホニルウレイド)-4 シアノ-1-フェニルー(IH)-ピラゾール
- (3) 5- {3- (4-トルエンスルホニル) -ウレイ ヒ} -4-シアノ-3-メテル-1-フェニル- (H ) -ピラゾール
- (4)5-{3-(4-トルエンスルホニル)-ウレイド}-4-シアノ-3-エチル-1-フェニル-(H))-ピラゾール
- (5)5- (3- (4-トルエンスルホニル) -ウレイド] -4-シアノ-3-n-ブチル-1-フェニル- (1 H ) -ピラソール
- (6)5- |3- (4-クロロベンゼンスルホニル)-ウレイド|-4-シアノー1-フェニルー(H)ービ ラソール
- (7) 5- [3- (4-クロロペンゼンスルホニル) -ウレイド] -4-シアノ-3-メチル-1-フェニル-(IH) -ピラゾール
- (8) 5- (3- (4-クロロベンゼンスルホニル) -ウレイド) -4-シアノ-3-エテル-1-フェニル-(H) -ピラソール
- (9)5- [3- (4-トルエンスルホニル) ーウレイド] -4-シアノー3-シアノメチル-1-フェニル-(H1) -ピラゾール
- (10) 5- {3- (4-トルエンスルホニル) -ウレイド} -4-シアノ-3-エトキシカルボニルメチル-1-フェニル- (IH) -ピラゾール (11) 5- {3- (4-トルエンスルホニル) -ウレ
- (1H ) ピラゾール (12)5- (3-(4-クロロベンゼンスルホール) - ウェスド) - 4-シアノー3-インプロビルー1-5

イド) ー4ーシアノー3ーイソプロピルー1ーフェニル

- ウレイド] 4 シアノ 3 イソプロピルー1 フェニルー (IH) ピラゾール (IH) ピラゾール (13) 5 {3 (4 クロロペンゼンスルホニル) ウレイド] 1 フェニルー (IH) ピラゾール (14) 5 {3 (4 クロロペンゼンスルホニル) ウレイド] 3 メチルー1 フェニルー (IH) -
- (15) 5- {3- (4-イソプロピルベンゼンスルホニル) -ウレイド} -4-シアノ-1-フェニル- (IH ) -ピラソール
- (16)5- {3-(4-インプロピルベンゼンスルホ ニル)-ウレイド} -4-シアノ-3-メチル-1-フ

ェニルー(1H) ーピラゾール

(17) 5- (3- (4-クロロベンゼンスルホニル) -1-ベンジルウレイド] -4-シアノ-3-メチル-1-フェニル- (1H) -ピラゾール

(18) 5 - (3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) ウレイド) - 4 - シアノ - 3 - メチルー 1 - (テトラヒドロ - (4 H) - ピラン - 4 - イル} - (1 H) - ピラソール

(19) 5- {3-ベンジル-3- (4-ケロロベンゼ ンスルホニル) -ウレイド} -4-シアノ-3-メチル -1-フェニル- (1H) -ピラゾール (20) 5- {3- (4-プロモベンゼンスルホニル)

-ウレイド] -4-シアノ-3-メチル-1-フェニル - (1H) -ピラゾール (21) 5- (3- (2-ナフチルスルホニル) ウレイ

(21)5- (3- (2-ナフチルスルホニル)ウレイ ド) -3-メチル-1-フェニル- (1H) -ピラゾー H.

(2 2)5 - [3 - (4 - エチルベンゼンスルホニル) ウレイド] - 3 - メチル-1 - フェニルー(1 H) -ピラソール

(23) 5 - (3 - (4 - インプチルベンゼンスルホニル) ウレイド) -3 - メチル-1 - フェニル- (1H) - ピラソール (24) 5 - (3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル)

(25)5- [3- (4-n-プチルベンゼンスルホニル) ウレイド] -3-メチル-1-フェニル- (1H)-ピラソール

H) ーピラゾール

**ウフイド) ー3ーメチルー1ーシクロヘキシルー(1** 

(26)5 - (3- (4-メトキシベンゼンスルホニル) ウレイド) -3-メチル-1-フェニル- (1H) -ピラゾール

## 【発明の詳細な説明】

[0001]

【免明の属する分野】本免明は新規なスルホニルウレイドピラソール誘導体またはその薬理学的に許容される塩からなるエンドセリン変換酵素阻容剤、およびこのエンドセリン変換酵素阻容剤を有効成分とする循環器系疾思などの各種疾患の治療薬、および予防薬に関するものである。

[0002]

【従来の技術】エンドセリン(以下、ETと路す)は血管内皮細胞の培養上清から単離された21アミノ酸残基からなる強力な血管収縮ペプチドである(Yanagisawaら、Nature、322、411-415、1988)。ETは生体内で強い血管収縮作用、細胞増殖作用を有し、血管など各種臓器で生産され生理的に重要な役割をはたしていると考えられている。またETはその作用から高血圧、クモ膜下出血後の脳血管れん総、心筋梗塞、動脈硬化、臂不全、心不全、喘息等の疾患の成立に関わっていると考えられて不全、喘息等の疾患の成立に関わっていると考えられて

阻害剤としての作用は全く不明であった。 誘導体が記載されているが、そのエンドセリン変換酵素 9-482、W092/10480にはスパホコパウフイドプラゾーバ (9) 934-938, Pol. J. Pharmacol. Pharm. (1974), 26(4), 47 2-148482, Indian J. Chem., sect. B (1986), 258 2), 第28巻, 49-59頁 、特開平1-47757、特開昭6 ミドンが知られていた。学術報告名城大学選学部(199 タナシエンシス等の放線菌によって生産されるホスホラ ECEを阻害する化合物としてはストレプトマイセス・ 治療をよび予防に有効であると考えられる。これまでに を阻害しETの生合成を抑えることは上記の各種疾患の 素(ECEと略す)により生成される。従って、ECE ETと略す)から特異的プロテアーゼであるET変換酵 の角い哲題体であるパッグエンドセンン:(以下、pig ことが知られている。ETはその生合成において、活性 血中などにおいてET濃度が正常人に比して有為に高い 患者、川崎病患者、シスプラチン投与時の腎障害患者の いる。また、フイノー思者、パージャー病患者、萬安病

物質の解明と、このECEの阻害作用に基づいた上記各 高安動脈炎、レイノー病、糖尿病の合併症)、潰瘍 (胃 不全(子偈症)、血管障害(動脈硬化、パージャー病、 下出血、脳卒中、脳梗塞、アルツハイマー病)、 分泌系 性高血圧、喘息)、神経性障害(脳血管れん箱、くも膜 整脈、不安定狭心症、心肥大、高血圧)、気管収縮(肺 循環器系の疾患(例えば心筋虚血、うっ血性心不全、不 因する、または起因すると考えられる各種疾患、例えば てこのECEを阻害する物質の解明によって、ETに起 を阻害する物質の解明が求められるところであり、そし 種疾患の治療剤および予防剤の開発とを課題とするもの れることになる。すなわち本発明は、ECEを阻害する などの治療薬および予防薬の新たな開発の可能性が開か 潰瘍)、蘊瘍(肺ガン)、胃粘膜障害、、 エンドトキシ ンショック、敗血症、腎障害(急性および侵性腎不全) 【発明が解決しようとする課題】上記理由から、ECE

0002

(課題を解決するための手段) 本発明者らは、ET変換酵素阻害剤について鋭意研究を試みた結果、下記一般式で示される化合物が上記の公知化合物よりも格段に優れた阻害活性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。即ち、本発明は、

**①一般共(1)もしくは(2)** 

$$--A_1-A_2-A_3-A_4- \underbrace{\phantom{A_1A_1A_2A_3A_4}}_{(CH_2)_0} (CH_2)_0 \stackrel{R^2}{\underset{(CH_2)_0}{\longrightarrow}}$$

す。R4およびR6 はそれぞれ同一まだは異なっていてもよく、各々米素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル基、シフロアルキル基、ーのR12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12、-CO-R12 -CO-R12 -CO-R1

ルキル堪、 -CO-R12, -CS-R12, -CO2 -置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロ OSO2 -R12、置換アルキル基、置換アルケニル基、 02 -N (R12) R13, -N (R12) -CO-R13, -キル基を衷すか、または前記式(a)もしくは(b)を ルケニルアルキル基、置換アリール基、置換アラルキル 12) R13、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換ア R<sup>13</sup>. −S (O) | −R<sup>12</sup>. ₺し<は−SO2 −N (R -R12 -CON (R12) R13 -CSN (R12) R12, -CO-S-R12, -CS2 -R12, -CS-O ケニル基、アリール基、ヘテロ環基、ヘテロアリールア ニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアル 換ヘテロ環基を表すか、または前記式(a)もしくは ルキル甚、置換ヘテロアリールアルキル甚、もしくは置 クロアルケニルアルキル基、徴換アリール基、徴換アラ アルケニル基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シ 基、置換ヘテロ環基、もしくは置換ヘテロアリールアル ルキニル甚、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケ ニル基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロア (b)を喪す。R5は、水紫原子、アルキル基、アルケ

(1) Rプ及びR<sup>7</sup> は同一または互いに独立して水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ぐっロアルキニル基、ツクロアルケニル基、アリール基、ヘテロアルキル基、シクロアルケニル基、でカーアリールアルキル基、一個換アルケニル基、一個換アルケニル基、一個換アルケニル基、一個換アルケニル基、一個換アルケニル基、一個換アルケニル基、一個換アルケニル基、一個換アルケニル基、一個換アルケニル基、一個換アルケニル基、一個換アルケニル基、一個換でクロアルケール基、一個換でクロアルケール基、一個換でクロアルケール基、一個投アラルキル基、一個投アラルキル基、一個投アラルキル基、一個投アラルキル基、一個投アラルキル基、一個投アラルキル基、一個投アラルキル基、一個投アラルキル基、一個投アラルキル基、一個投アラルキル基、一個投アラルキル基、一個投アラルキル基、一個投入デロアリールアルキル基を表す。ただし、一個などもよい。

表す。前記及び後記の定義もしくは式において、

- (2) A1、A2、A3、およびA4は同一または異なって各々単結合もしくは、一CH2一を表すか、または隣り合う二つが一緒になって一CH=CH-或いは一C三C-を表す。
- (3) RNはなくてもよいが、1つまだは2以上あってもよく、環構成炭素原子に結合する水素原子と置き換わる基であり、それぞれ同一まだは異なってハロゲン原子、ニトロ甚、ジアノ甚、アルキル甚、アルケニル甚、アカコアルキル甚、ジクロアルケニルを、アルキニル甚、ジクロアルケニルを、アカコアルケニルも、ジクロアルケニルアルキル甚、アリール甚、アラルキル甚、ヘテロアリールアルキル甚、アリール甚、アラルキル甚、ヘテロアルケニルを、アラルキル。
- (4)oおよびpは独立してOまたは1から3の整数(た だし、oとpは同時にOにならない)を要す。
- (5)Jは酸衆原子、またはーS(〇)<sub>Q</sub>ー(式中、 q は0、1、または2を喪す)を喪す。

- (6) R<sup>11</sup>は水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルケニル基、シクロアルケニル基、アリール基、ぐっロ克基、ヘテロ克基、ヘテロフリールアルキル基、 置換アルキル基、 置換アルケニル基、 置換シクロアルキニル基、 置換シクロアルキルス 一置換シクロアルキルス 一回換シクロアルキルス 一回換シクロアルキルス 一回換シクロアルキルス 一回換シクロアルキルス 一回換シクロアルキルス 一回換シクロアルキルス 一回換シクロアルキルス 一回換シクロアルキルス 一回換シクロス または 日換ヘテロアリールアルキル基を要へテロ環基、または 日換ヘテロアリールアルキル基を要す。
- (7) A5、A6、A7およびA8は同一または異なって名々単結合、もしくは一CH2一を要すか、または瞬り合う二つが一緒になって一CH=CH-或いは一C≡C-を要す。
- (8) RYは一OR8、-N(R8)R9、-CO-R8、-CS-R8、-CO2-R8、-CO-S-R8、-CS-O-R8、-O-CO-R8、-O-CO-R8、-O-CS-R8、-S-CO-R8、-S-CON(R8)R9、-SO2-N(R8)R9、-S(O) 1 -R8、-SO2-N(R8)-CO-R8が対象。
- い。ただし、-0-C0-R8. -0-CS-R8. -ロ原子を含んでもよい飽和3ないし8負環を喪してもよ キル基を表す。ただし、-N(R<sup>8</sup> )R<sup>9</sup>,-CON ルキル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、 原子、アルキル苺、アルケニル苺、アルキニル苺、シケ S-CO-R12, -S-CS-R12, -SO-R12 # 換アリール基、置換アラルキル基、置換ヘテロアリール **衆原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シ** は一SO2 一R<sup>8</sup> のときは、R<sup>8</sup> は水素原子でない。 S-CO-R8, -S-CS-R8, -SO-R8 宗た 原子(及び炭素原子と)一緒になって、環中に他のヘテ はR8及びR9は互いに結合して、それらが結合する窒素 アラルキル基、ヘテロ環甚、またはヘテロアリールアル ロアルキル甚、シクロアルケニル基、シクロアルキルア たは一SO2 —R12 であるときは、R12は水素原子で アルキル甚、または歴換ヘテロ環甚を表す。ただし、R ロアルケニル甚、徴換シクロアルケニルアルキル甚、聞 アルキル基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シク **甚、置換アルケニル基、置換アルキニル甚、置換シクロ** テロアリールアルキル基、ヘテロ環基、置換アルキル クロアルキル基、シクロアルケニル甚、アリール基、ヘ (11) R<sup>12</sup>およびR<sup>13</sup>は同一または異なって、各々水 (R8) R9. -CSN (R8) R9. -SO2 -N (10) R<sup>8</sup> 及びR<sup>9</sup> は同一または互いに独立して水索 4またはR6が一0-C0-R12, -0-CS-R12, -(R<sup>8</sup>) R<sup>9</sup>. または—N (R<sup>8</sup>) —CO—R<sup>9</sup>の場合 (9) 1は0、1または2を表す。
- (12) 置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アル

<u>=</u>

ロアルキル巷、シクロアルキルアルキル甚、シクロアル 環基における置換基は、同一または異なって1個または ーA7−A8−RY、または式(e) アラルキル基、ヘテロアリールアルキル基、~A5-A6 ケニル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、 ノ甚、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シク 2個以上あってもよく、ハロゲン原子、ニトロ基、シア 基、置換ヘテロアリールアルキル基、または置換ヘテロ ケニルアルキル基、置換アリール基、置換アラルキル アルキル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアル キニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルキル

$$-A_1 - A_2 - A_3 - A_4 - B$$
(e)

い。〕で扱される化合物またはそれらの薬学的に許容さ 置換シクロアルケニルアルキル基、徴換アリール基、包 る。ただし、当該置換基が置換シクロアルキル基、置接 セリン変換酵素阻容剤、 れる酸付加塩もしくはアルカリ付加塩を含有するエンド 換アラルキル基、置換ヘテロ環基、もしくは置換ヘテロ シクロアルケニル基、置換シクロアルキルアルキル基、 基、アリール基またはヘテロ環基を表す)から選ばれ 素原子と一緒になって、4~8員環を形成してもよ 接する炭素原子に結合する置換基どうしが結合し、該炭 アリールアルキル基における置換基である場合には、隣 (式中、B環はシクロアルキル基、シクロアルケニル

②前記一般式(1)で表わされる5-スルホニルウレイ 答、エンドトキシンショック、敗血症、または腎障害の カリ付加塩を含有する循環器系の疾患、気管収縮、神経 ②前記一般式(1)もしくは(2)で表される化合物ま 性障害、分泌系不全、血管障害、潰瘍、腫瘍、胃粘膜障 たはそれらの薬学的に許容される酸付加塩もしくはアル 治療薬または予防薬、

[{£42]

() 下記式 物を深へ。 [化37]

[54644-70-1]

Pol.J. Pharmcol. Pharm., 479, 26(4), (1974)

[化41]

【化43】

物)またはそれらの薬学的に許容される酸付加塩もしく ④前記一般式(2)で扱される3ースルホニルウレイド

iv)R1 が世換ヘテロアリールアルキル苺である化合

iii) R1 が-NR7R71である代合物 はアルキル基である化合物 ii)R1 が2-メチルフェニル甚でかつ、R5が水祭又

で表される化合物

はアルカリ付뙴猫。、

ー(1H)ーピラゾール誘導体(但し、以下の化合物を

Pol.J. Pharmcol. Pharm., 479, 26(4), (1974)

1) 下記式

【化47]

Pol.J. Pharmcol. Pharm., 479, 26(4), (1974)

【化48】

<u>e</u>

[化49]

学術與告名城大学戲學部 49, 28, (1992) [144849-09-2]

学術報告名城大学農学部 49, 28, (1992)

iV) R1 が置換ヘテロアリールアルキル基である化合 iii) R1 が間換又は無置換ピラゾリルである化合物 ii) R1 が2ーメチルフェニル基でかつ、R5が水素で で表される化合物

アルカリな哲語、

物)またはそれらの薬学的に許容される酸付加塩または

換シクロアルケニルアルキル基、置換アリール基、置換 クロアルケニル基、置換シクロアルキルアルキル基、個 **基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シ** -OR7 . -SR7 、置換アルキル基、置換アルケニル リール甚、アラルキル基、ヘテロアリールアルキル基、 シクロアルケニル基、シクロアルケニルアルキル基、ア ル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、 子を表す。R1はアルキル基、アルケニル基、アルキニ ⑤前記一般式(1)[但し、Aは酸素原子または硫黄原 すか、または式 (c) アラルキル基または置換ヘテロアリールアルキル基を表

もしくは式 (d)

リールアルキル基、置換アルキル基、置換アルケニル いてもよく、水素原子、アルキル基、アルケニル基、ア 換シクロアルケニルアルキル基、置換アリール基、置換 甚、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シ 基、アリール基、アラルキル基、ヘテロ環基、ヘテロア ルキニル甚、シクロアルキル甚、シクロアルキルアルキ **ル苺、シクロアルケニル苺、シクロアルケニルアルキル** を衷す。R2 およびR3 はそれぞれ同一または異なって アラルキル甚、置換ヘテロ環甚または置換ヘテロアリー クロアルケニル基、個換シクロアルキルアルキル基、個

> -R12, -CO2 -R12, -CO-R12, -CS-R12, -O-CO-R12, -CON (R12) R13, -O 苺、シクロアルキル苺、シクロアルキルアルキル苺、シ ロアリールアルキル基を養すか、または前記式(c)も R12, -CO-R12, -CS-R12, -CON (R12) リールアルキル甚、 -S (0) | -R<sup>12</sup>. -CO<sub>2</sub> -甚、アリール基、アラルキル基、ヘテロ環基、ヘテロア ルキニル苺、シクロアルキル苺、シクロアルキルアルキ ールアルキル基を表すか、または前記式(c)もしくは 換アラルキル基、置換ヘテロ環基または置換ヘテロアリ **置換シクロアルケニルアルキル基、置換アリール基、置** ル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換 SO2 -R12, -SO2 -N (R12) R13, -N ルキル肼、-N(R12)R13, -OR12, -S (O) | ール基、アラルキル基、ヘテロ環基、ヘテロアリールア クロアルケニル基、シクロアルケニルアルキル基、アリ **基、ニトロ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル** ルアルキル基を表すか、または前記式(c)もしくは -0-SO2 -R12, -SO2 -N (R12) R13, -N S-R12 -0-CO-R12 -CON (R12) R13 基、アリール基、アラルキル基、ヘテロ環基、ヘテロア 苺、シクロアルケニル基、シクロアルケニルアルキル キニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル ール基、置換アラルキル基、置換ヘテロ環基、置換ヘテ ルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アリ ル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルキルア 換アルケニル甚、置換アルキニル甚、置換シクロアルキ R13, -SO2 -N (R12) R13、 関核アルキル樹、閏 ル基、シクロアルケニル基、シクロアルケニルアルキル シクロアルケニル苺、置換シクロアルキルアルキル苺、 (d)を表す。R4は水素原子、ハロゲン原子、シアノ (R12) — CO—R13、置換アルキル基、置換アルケニ リールアルキル苺、-N (R12) R13, -OR12, -S シアノ基、ニトロ基、アルキル基、アルケニル基、アル しくは(d)を喪す。Rg は水紫原子、ハロゲン原子、 (O) |-R12, -CO2 -R12, -CO-R12, -C (d)を表す。R<sup>5</sup>は、アルキル基、アルケニル基、ア (R<sup>12</sup>) —CO—R<sup>13</sup>、置換アルキル基、置換アルケニ

> > 換アラルキル基、置換ヘテロ環基、置換ヘテロアリール 置換シクロアルケニルアルキル基、置換アリール基、置 アルキル基を表すか、または前記式(c)もしくは シクロアルケニル基、置換シクロアルキルアルキル基、 (d)を表す。前記及び後記の定義もしくは式におい

換アラルキル基、置換ヘテロ環基または置換ヘテロアリ 置換シクロアルケニルアルキル基、置換アリール基、置 シクロアルケニル基、置換シクロアルキルアルキル基、 ル甚、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換 ロアリールアルキル基、置換アルキル基、置換アルケニ キル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロ環基、ヘテ 甚、シクロアルキルアルキル苺、シクロアルケニルアル アルキニル苺、シクロアルキル苺、シクロアルケニル ールアルキル基を喪す。 R<sup>7</sup> は、水素原子、アルキル基、アルケニル基、

(2) oおよびpは独立して0または1から3の整数 (ただし、oとpは同時にOにならない)を表す。

(3) 」0は酸紫原子、または硫黄原子を表す。

換シクロアルケニルアルキル基、置換アリール基、置換 甚、置換アルキニル甚、置換シクロアルキル基、置換シ 基、アリール基、アラルキル基、ヘテロ環基、ヘテロア ルアルキル基を喪す。 リールアルキル基、置換アルキル基、置換アルケニル ル基、シクロアルケニル基、シクロアルケニルアルキル ルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキ アラルキル基、置換ヘテロ環基または置換ヘテロアリー クロアルケニル基、徴換シクロアルキルアルキル基、鑑 (4) R14は水素原子、アルキル基、アルケニル基、ア

(5) | は0、1または2を要す。

子、アルキル甚、アルケニル甚、アルキニル甚、シクロ ラルキル甚、ヘテロ環基、ヘテロアリールアルキル基を キル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、ア アルキル苺、シクロアルケニル苺、シクロアルキルアル (6) R<sup>8</sup> 及びR<sup>9</sup> は同一または互いに独立して水素原

子、アルキル苺、アルケニル苺、アルキニル苺、シクロ 甚、置換アリール甚、置換アラルキル甚、置換ヘテロ環 ラルキル甚、ヘテロ環甚、置換アルキル基、置換シクロ 基または置換ヘテロアリールアルキル基を表す。 キル甚、シクロアルケニルアルキル甚、アリール甚、ア アルキル甚、シクロアルケニル基、シクロアルキルアル アルキル甚、置換シクロアルケニル基、置換フェニル (7) R $^{12}$ およびR $^{13}$ は同一または異なって、水素原

おける置換基は、同一または異なって1個又は2個以上 **置換ヘテロ環基または置換ヘテロアリールアルキル基に** 基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケ ニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル ニルアルキル甚、置換アリール基、置換アラルキル甚. (8) 置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキ

ル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置接

b) R<sup>5</sup> がアルキル基のときはR<sup>4</sup> はシアノ基を表し、 a) R<sup>4</sup> が水衆原子のときはR<sup>1</sup> は4ークロロフェニルま 8) - CO-R<sup>9</sup> から選ばれる。但し、 -R8. -O-CO-R8. -CONR8 R9. -S キル苺、ヘテロアリールアルキル苺、-OR<sup>8</sup> . -N 甚、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、アラル ル苺、シクロアルキルアルキル苺、シクロアルケニル ルキル甚、アルケニル甚、アルキニル甚、シクロアルキ あってもよく、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、フ たは2一メチルフェニルを衷し、 (R8) R9. -CO-R8. -CS-R8. -CO2 (O) | -R8. -SO2 -N (R8) R9. -N (R

れらの薬学的に許容される酸付加塩もしくはアルカリ付 子を喪す。R1 はアルキル基、アルケニル基、アルキニ ⑤前記一般式(2)[但し、Aは酸素原子または硫黄原

で表される化合物を除く。〕で表される化合物またはそ

リール甚、アラルキル甚、ヘテロアリールアルキル甚、 ルケニルアルキル基、置換アリール基、置換アラルキル ール甚、アラルキル甚、ヘテロ環甚、ヘテロアリールア 2 およびR3 はそれぞれ同一または異なっていてもよ **基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シ** シクロアルケニル基、シクロアルケニルアルキル基、ア ル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、 甚、ヘテロ環甚、ヘテロアリールアルキル甚、-N(R シクロアルケニルアルキル苺、アリール苺、アラルキル 基、シクロアルキルアルキル甚、シクロアルケニル基、 ル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル 基を表すか、または前記式(c)もしくは(d)を表 **苺、酢換ヘテロ環勘または酢換ヘテロアリールアルキル** ニル甚、置換シクロアルキルアルキル甚、置換シクロア ルキニル甚、置換シクロアルキル甚、置換シクロアルケ ルキル甚、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換ア 甚、シクロアルキル甚、シクロアルキルアルキル苺、シ すか、または前記式(c)もしくは式(d)を喪す。R アラルキル基または置換ヘテロアリールアルキル基を表 換シクロアルケニルアルキル基、置換アリール基、置換 クロアルケニル基、置換シクロアルキルアルキル基、個 ーOR1 . ーSR1 、置換アルキル苺、置換アルケニル す。R4はハロゲン原子、シアノ甚、ニトロ甚、アルキ クロアルケニル基、シクロアルケニルアルキル基、アリ く、水紫原子、アルキル甚、アルケニル甚、アルキニル

シクロアルキルアルキル基、徴換シクロアルケニルアル 換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、 R12, -CON (R12) R13, -OSO2 -R12, -S 基、ヘテロアリールアルキル基、-N (R12) R13, -ル基、置換アリール基、置換アラルキル基、置換ヘテロ 投シクロアルキル塔、置換シクロアルケニル塔、置換シ アルキル苺、置換アルケニル苺、置換アルキニル苺、置 CON (R12) R13, -SO2 -N (R12) R13、爾茲 12, -co2 -R12, -co-R12, -cs-R12, -環基、ヘテロアリールアルキル基、 -S (O) | -R ケニルアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロ アルキルアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアル ルケニル甚、アルキニル甚、シクロアルキル基、シクロ または前記式(c)もしくは(d)を表す。R<sup>5</sup>は、ア ロ環島または管換へテロアリールアルキル基を表すか、 キル基、徴換アリール基、置換アラルキル基、置換ヘテ **置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換** O2 -N (R12) R13, -N (R12) -CO-R13, 國 R12, -co-R12, -cs-R12, -o-co-換ヘテロアリールアルキル基を表すか、または前記式 換アリール基、置換アラルキル基、置換ヘテロ環基、置 キルアルキル甚、置換シクロアルケニルアルキル甚、匿 アルキル甚、置換シクロアルケニル甚、置換シクロアル **基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロ** 12) R13, —N(R12) —CO—R13、置換アルキル -R12, -CS-R12, -O-CO-R12, -CON OR12, -S (O) |-R12, -CO2 -R12, -CO ニルアルキル甚、アリール苺、アラルキル苺、ヘテロ環 ルキルアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルケ ケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロア ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、アル 前記式(c)もしくは(d)を表す。 R b は水素原子、 環基、置換ヘテロアリールアルキル基を表すか、または クロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキ 12) R13, -OR12, -S (O) | -R12, -CO2 -(R12) R13. -0-SO2 -R12. -SO2 -N (R (c) もしくは (d) を表す。前記及び後記の定義もし

(2) oおよびpは独立して0または1から3の整数。 (ただし、oとpは同時に0にならない)を表す。

(3)」のは酸素原子、または硫酸原子を要す。
(4) R14は水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキール基、シクロアルキルアルキルアルキル基、シクロアルケニル基、アカロアルケニル基、アリール基、プロアルキル基、でクロアルケニル基、ペテロ環基、ペテロアリールアルキール基、置換アルキル基、置換アルキル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルキール基、置換シクロアルキール基、置換シクロアルキーのでは表でである。

(5) | は0、1または2を要す。

(6) R8 及びR9 は同一または互いに独立して水栗原子、アルキル苺、アルケニル苺、アルキニル苺、シクロアルケニル苺、シクロアルキルアルキルカ、シクロアルケニルアルキル苺、アリール苺、アリール苺、ヘテロアリールアルキル苺をサオ

(7) R12およびR13は同一または異なって、水無原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シウロアルキル基、シウロアルキル基、シウロアルキル基、アリール基、アリール基、アリール基、アリール基、アリール基、アリール基、でのエアルケニル基、西換フウロアルキル基、西換フウロアルキル基、西換フリール基、西換フリールカール基、西換マリール基、西換マリール基、西換マリール基、西換マリール基、西換マリールカーの基、西換マリールカーの基、西換マリールカーの表。

8 R9 - CO-R8 - CS-R8 - CO2 -R8. - OCO-R8. - CONR8 R9. - S (0) キル苺、ヘテロアリールアルキル苺、一OR8 . -NR 甚、シクロアルケニルアルキル甚、アリール基、アラル ルキル甚、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキ おける置換基は、同一または異なって1個又は2個以上 ニルアルキル基、置換アリール基、置換アラルキル基、 **甚、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケ** の薬学的に許容される酸付加塩もしくはアルカリ付加 ーR9 から選ばれる。] で要される化合物またはそれら ル苺、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニル あってもよく、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ア -R8. -SO2 -NR8 R9. -N (R8) -CO 置換へテロ環基または置換ヘテロアリールアルキル基に ニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル (8)置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキ

【0005】本発明における各種の基を以下に説明する。アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、2ープロピル、プチル、2ープチル、ペンチル、ヘキシプロピル、1,1ージメチルエチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、などの直鎖または分枝した世無原子数8個以下のアルキル基が挙げられる。置後アルキル基としては好ましくはシクロアルキルアルキルボ・

からロアルケニルアルキル基、アラルキル基等が挙げられる。アルケニル基としては、例えばピール、アリル、2ープロベニル、1ープチニル、2ープテニル、3ーペンテニル、1ーペンテニル、2ーペンテニル、3ーペンテニル、4ーペンテニル、1ーペキセニル、5ーペキセニル、3ーペキセニル、3ーペキセニル、4ーペプテニル、2ーペプテニル、6ーペプテニル、1ーペプテニル、5ーペオセニル、1ーオクテニル、5ーペプテニル、3ーオクテニル、1ーオクテニル、6ーオクテニル、6ーオクテニル、1ーオクテニル、6ーオクテニル、1ーオクテニル、6ーオクテニル、5ーオクテニル、6ーオクテニル、7ーオクテニル、などの質質または分技した皮素原子数2~8面のアルケニル基が挙げられる。

【0007】シクロアルキル甚としては、領えばシクロプロピル、シクロプチル、シクロペンチル、シクロペンチル、シクロペンチル、シクロペナカル、シスーデカリンー・1 イル、シスーデカリンー 2 ーイル、トランスーデカリンー 1 ーイル、シスーデカリンー 2 ーイル、トランスーデカリンー 1 ーイル、シスーデカリンー 2 ーイル、トランスーデカリンー 1 ーイルなどの政策原子数3~1 2 個のシクロアルキル甚が挙げられる。シクロアルキルアルキルは、領えばシクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロペンチルエチル、シクロペンチルエチル、シクロペンチルエチル、シクロペンチルエチル、シクロペートル・シクロペンテルエチル、シクロペンテルエチル、シクロペンテルエチルなどの政策原子数4~14個のシクロアルキルアルキル基が挙げられる。

[0008]シクロアルケニル甚としては、倒えば1-シクロプテニル甚、1-シクロペンテニル甚、1-シクロペンテニル甚、1-シクロペンテニル甚、3-シクロペンテニル甚、3-シクロペキセニル甚、2-シクロペキセニル甚、2-シクロペキセニル甚、1-イグテニル甚、1-イグテニル甚、1-イグテニル甚、4-イプテニル甚、4-イプテニル甚、4-イプテニル甚、2-オクテニル甚、2-オクテニル甚、2-オクテニル甚、2-オクテニル甚、3-サクロアルケニル甚が挙げられる。シクロアルケニルメチル、1-シクロペンテニルメチル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロペキセニルメチル、3-シクロペキセニルメチル、2-シクロペキセニルメチル、2-シクロペキセニルメチル、3-シクロペキセニルメチル、3-シクロペキセニルメチル、3-シクロペキセニルメチル、3-シクロペキセニルメチル、3-シクロペキセニルメチル、3-シクロペキセニルメチル、3-シクロペキセニルメチル、1-シクロペキセニルメチル、1-シクロペキセニルメチル、2-シクロペキセニルメチル、3-シクロペキセニルメチル、3-シクロペキセニルメチル、3-シクロペキセニルメチル、3-シクロペキセニルメチル、3-シクロペキセニルメチル、3-シクロペキセニルメチル、3-シクロペキセニルメチル、3-シクロペキセニルメチル、3-シクロペキセニルメチル、3-シクロペキセニルメチル、3-シクロペキセニルメチル、3-シクロペキセニルメチル、3-シクロペキセニルメール

シクロオクテニルメチル、1ーシクロブテニルエチル、 チルなどの炭素原子数10個以下のアリール基が挙げら げられる。アリール基としては、例えばフェニル、ナフ 素原子数4~14個のシクロアルケニルアルキル甚が拳 ルエチル、2ーシクロオクテニルエチル、3ーシクロオ ル、4-シクロヘプテニルエチル、1-シクロオクテニ シクロヘプテニルエチル、3ーシクロヘプテニルエチ ヘキセニルエチル、1ーシクロヘプテニルエチル、2ー ニルエチル、2ーシクロヘキセニルエチル、3ーシクロ チル、3ーシクロペンテニルエチル、1ーシクロヘキセ 1ーシクロベンテニルエチル、2ーシクロベンテニルエ オクテニルメチル、3ーシクロオクテニルメチル、4ー ニルメチル、1ーシクロオクテニルメチル、2ーシクロ チル、3ーシクロヘプテニルメチル、4ーシクロヘプテ 1ーシクロヘプテニルメチル、2ーシクロヘプテニルメ クテニルエチル、 4 ーシクロオクテニルエチルなどの数

【0009】アラルキル基としては、例えばベンジル、1ーフェニルエチル、2ーフェニルエチル、3ーフェニルプロピル、1ーフェニルプロピル、2ーフェニルプラル、1ーフェニルプロピル、4ーフェニルプチル、3ーフェニルプチル、1ーナフチル、1ーナフチル、1ーフェニルプチル、1ーナフチル、1ーナフチル、1ーナフチル、2ー(2ーナフチル、3ー(1ーナフチル、2ー(2ーナフチル)ーエチル、3ー(1ーナフチル、2ー(2ーナフチル)ーエチル、3ー(1ーナフチル)ープロピル、2ー(2ーナフチル)ープロピル、3ー(2ーナフチル)ープロピル、4ー(1ーナフチル)ープチル、3ー(2ーナフチル)ープリルなどの世無原子数14以下のアラルキル基が増ける。

ル、3ー(1H)ーインダゾリル、8ープリニル、2ー ル、3-フリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラ 環とベンゼン環もしへはナフタレン環が結合した基が挙 個含む5員環の基、あるいは上記の環同士または上記の ~2個と酸素原子を1個もしくは硫黄原子を1個を含む などが挙げられる。ヘテロアリール基としては、例えば れる。不飽和複素環甚としてはイミダゾリンー2ーイル ホリニル、3〜モルホリニル、モルホリノなどが挙げら としては2ーピペラジル、1ーモルホリニル、2ーモル ロ原子と炭素原子で構成される5~6員環の不飽和複素 キナゾリニル、3ーシンノリニル、2ーナフチリジニル リル、2ーベンゾフリル、2ーベンゾチエニル、2ーキ げられる。具体的には、2ーピリジル、3ーピリジル、 5~6員環の基、酸素原子を1個もしくは硫黄原子を1 窒素原子を1~4個含む5~6員環の基、窒素原子を1 環基もしくは飽和複素環基が挙げられる。飽和複素環基 たは窒素、酸素、硫黄原子から選ばれた2~3個のヘテ ノリル、3ーキノリル、4ーキノリル、2ーインドリニ インチアゾリル、2ーオキサゾリル、3ーインオキサソ **ゾリル、ピラゾリル、ピロリル、2ーチアゾリル、3ー** 4ーピリジル、2ーチエニル、3ーチエニル、2ーフリ 【0010】ヘテロ環基としてはヘテロアリール基、ま

8

ましくは、同一または異なって1個または2個以上あっ カルボニルが挙げられ、-SO2 -N(R<sup>8</sup> )R<sup>9</sup> とし **ニル、ピロリジンー1ーイルーチオカルボニル、4-モ** 8) R9 としては、ピペリジンー1ーイルーチオカルボ イルーカルボニル、4ーモルホリノカルボニル、ピペラ 1ーイルが挙げられ、一CON(R<sup>8</sup> )R<sup>9</sup>としては、 はーN(R7)R71としては、ピペリジンー1ーイル、 は飽和環が挙げられる。例えば、一N(R8) R9また 窒素、酸素、硫黄原子から選ばれた0~2個のヘテロ原 合して形成する、環中に他のヘテロ原子を含んでもよい CO-R<sup>9</sup>の場合にR<sup>7</sup>とR<sup>71</sup>またはR<sup>8</sup>とR<sup>9</sup>が互いに続 N (R8) R9, -CON (R8) R9, -CSN (R8) R9, -SO2 -N (R8) R9, -N (R8) -ゾリルメチルなどが挙げられる。—N(R7) R71. — ピロリルメチル、2ーチアゾリルメチル、4ー(2ーチ ピロリルメチル、3ー(1ーピロリル)ープチル、2ー ープロビル、3ー(3ーピラソリル)-プロビル、1-エチル、テトラゾリルメチル、3一(1ーピラゾリル) ルーペンチル、2ーイミダゾリルメチル、トリアゾリル ル、3ーフリルメチル、5ー(3ーフリル)-3ーメチ メチルーグチル、2ーフリルエチル、2ーフリルペンチ ル、3ーチエニルメチル、4ー(2ーチエニル)-3-メチル、3ー(2ーチエニル)-2ーメチループロピ ピリジルプロピル、4ーピリジルメチル、2ーチエニル チル、3ーピリジルメチル、3ーピリジルエチル、3ー る。具体的には、2ーピリジルメチル、2ーピリジルエ 個合む5~6員環などの基が結合したものが挙げられ 含む5員環の基、酸素原子を1個もしくは硫黄原子を1 を1~2個と融素原子を1個もしくは硫黄原子を1個を 基に窒素原子を1~4個含む5~6負環の基、窒素原子 ば値鎖または分岐した炭素原子数が1~8個のアルキル てもよく、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、シクロ 及びヨウ素原子が挙げられる。置換アルキル基、置換ア る。ハロゲン原子としては、例えばフッ漿、塩素、臭素 1ーイル、3ーオキソー4ーモルホリノ等が挙げられ N (R<sup>8</sup> ) -CO-R<sup>9</sup>としては、2-ピロリジノン-ル、ピペラジンー1ーイルースルホニルが挙げられ、-**ー1ーイルースルホニル、4ーモルホリノースルホニ** ては、ピペリジンー1ーイルースルホニル、ピロリジン **ルホリノチオカルボニル、ピペラジンー1ーイルーチオ** ジンー1ーイラーカラボリラが挙げられ、一CSN(R **パスコジソー1ーイラーセラボリラ、パロンジソー1ー** ピロリジソー1ーイル、4ーモルホリノ、ピペラジソー 子と炭素原子で構成される3~8 長環の不飽和環もしく 勉和3員ないし8員環としては、一つの登紫原子の街に アゾリル) ーペンチル、3ーインチアゾリルメチル、3 ルケニル甚、健換アルキニル基における健換基として好 【0011】ヘテロアリールアルキル基としては、例え (2ーオキサンラル) ーペンチル、、3ーインオキサ

ル、置換アリール基としては2.3ージヒドロー(1 ロー (14) ーインポールー5ーイルーエチル、5. キル苺としては、2, 3, 4, 5, 6, 7ーヘキサヒド ル、置換シクロアルケニル基としては、2、3、4、 ドールー5ーイル、パーヒドロベンソフランー5ーイ 例えば、館換シクロアルキル堪としてはパーヒドロイン 基どうしが結合し、該炭素原子と一緒になって、4~8 **基、置換ヘテロ環基、または置換ヘテロアリールアルキ** ルケニルアルキル基、置換アリール基、置換アラルキル ニル基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロア 挙げられる。置換シクロアルキル基、置換シクロアルケ R8. -CS-R8. -CO2 -R8. -O-CO-R -RY、式(e)、-OR8 . -N (R8 ) R9 . -CO-苺、ヘテロアリールアルキル苺、−A5−A6−A7−A8 シクロアルケニルアルキル基、アリール基、アラルキル 基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニル基、 ル苺、アルケニル苺、アルキニル基、シクロアルキル てもよく、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アルキ ましくは、同一または異なって1個または2個以上あっ キル基、または置換ヘテロ環基における置換基として好 リール甚、置換アラルキル甚、置換ヘテロアリールアル アルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換ア キル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルキル N(R8) — CO—R9 が挙げられる。包徴シクロアル -R8. -O-CO-R8. -CONR8 R9. -S -A6-A7-A8-RY、共(e)、-OR8 .-N ヒドロキナソリンー6ーイルーエチル等が挙げられる。 ロアリールアルキルとしては、5, 6, 7, 8ーテトラ ル、置換アラルキル基としては、2. 3ージヒドロー H) -インドールー5-イル、2. 3-ジヒドロベンン 6, 7, 8ーテトラヒドロキノリンーフーイルーエチ 5, 6, 7ー~キサヒドロー(1 H)ーインドールー5 る4~8員環の不飽和環もしくは飽和環が挙げられる。 ル基の場合において、隣接する炭素原子に結合する置換 −N (R<sup>8</sup> ) R<sup>9</sup> . 非たは−N (R<sup>8</sup> ) −CO−R<sup>9</sup> が (R8) R9 - CO-R8 - CS-R8 - CO2 アルキル甚、シクロアルケニル基、アリール甚、-A5 7. 8-テトラヒドロキナゾリン-6-イル、徴換ヘテ 6ーイルーメチル、置換ヘテロ環基としては、5, 6. レザソー6ーイル、1、3-ジギキヤイソダソー4ーA フランー5ーイルーエチル、徴換シクロアルケニルアル ドロインドーラー 5ーイ ラーエチラ、パーヒドロベンン イル、置核シクロアルキルアルキル基としては、パーヒ ーイル、5, 6, 7, 8ーテトラヒドロキノコンーフー ら選ばれた0~2個のヘテロ原子と炭素原子で構成され **員環を形成したものとしては、窒素、酸素、硫黄原子か** (O) | -R<sup>8</sup>. -SO2 -N (R<sup>8</sup>) R<sup>9</sup>. または-【0012】R1として好ましくは、シクロヘキシル (1H) ーインドールー5ーイルーメチル、クロマン . - CONR8 R9. -S (O) |-R8. -SO2

> ーエチルフェニル基、3-n-プロピルフェニル基、4 基、フェニル基、2ーナフチル基、3ーナフチル基、3 げられる。R⁴ として好ましくは、水素原子、シアノ 甚、メチル基またはエチル基が挙げられる。R<sup>5</sup> として 子、メチル基、2ーメトキシエチル基、ベンジル基が拳 ジル基が挙げられる。R3 として好ましくは、水素原 る。R2 として好ましくは、水素原子、メチル基、ベン 4 ープロモフェニル基またはベンジル基などが挙げられ ル基、4-クロロフェニル基、3-プロモフェニル基、 ェニル甚、4ーメトキシフェニル甚、3ークロロフェニ ェニル基、4ーイソプチルフェニル基、3ーメトキシフ ニル基、4-n-ブチルフェニル基、3-イソブチルフ 苺、4ーイソプロピルフェニル苺、3ーnープチルフェ -n-プロピルフェニル塔、3-インプロピルフェニル ートリル基、4ートリル基、3ーエチルフェニル基、4

例えば以下に示す方法によって製造することができる。

【0013】一般式(1)で表される本発明化合物は、

る場合があり、立体異性体が存在する。本発明化合物に

化合物は1個若しくは複数個の不斉炭素原子を含んでい ルメチル基などの置換アルキル基が挙げられる。本発明

は各異性体の混合物や単離されたものを含む。

メトキシカルボニルメチル描もしくはエトキシカルボニ

ル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基もし が挙げられる。R6 として好ましくは、水無原子、メチ イラ、またはテトラヒドロ(4m)-パラソー4-イド **≯ひェンー3ーイブ、レランー2ーイブ、レランー3ー** フェニル甚、囮換フェニル、チオフェンー2ーイル、 ソプロピル苺、シクロヘキシル苺、シクロペンチル苺、

くはn-ブチル甚などのアルキル甚、シアノメチル甚、

であり、R2 はR2 と同じ怠味を表し(但し水素原子は 除く)、Wは水核攻撃により容易に置換しうる脱離基を (式中、A. R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>は前記と同義

チウム、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシ ウムなどの金属水柴化物、ブチルリチウム、フェニルリ 中、冷却下、室温下または加熱下反応させることによ キシド、リチウムアミド、リチウムジイソプロピルアミ リム、米紫代リチウム、水紫代カリウム、水紫代カルシ リウム、炭酸ナトリウム、炭酸水紫ナトリウム、炭酸カ しては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カ り、合成することができる。前記反応において、塩甚と 化合物(1 b)は、化合物(1a)と1~5当量の化合物 ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基が、溶媒と ドなどの有機金属塩基、トリエチルアミン、ピリジン、 してはペンゼン、トルエンなどの芳香族性炭化水素系溶 ド、ナトリウムtertープトキシド、カリウムtertープト **丿ウム、炭酸水素カリウムなどの無磁塩苺、水素化ナト** (3)とを適当な塩基の存在下、通常用いられる溶媒

> 媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1、2ージクロロ られる。脱離基Wとしては、塩素原子、臭素原子、ヨウ 1、2ージメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、ピリ アミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド系溶媒、テ エタンなどのスロゲン化数化水素溶媒、ジメチルホルム ベンゼンスルホニルオキシ苺、トルエンスルホニルオキ **概原子等のハロゲン原子、メタンスプホニルオキシ袋、** ジンなどの塩基性溶媒、またはそれらの混合溶媒が挙げ トラヒドロフラン、エーテル、1、4ージオキサン、 メタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。 **ジ苺、煙換ペンゼンスルホニルオキツ苺、トリフルオロ**

例えば以下(B)~(E)に示す方法によって製造する (B) 本発明化合物 (la) は、化合物 (4) と 1~5 当

【0014】一般式 (la) で表される本発明化合物は、

量の化合物(5)とを塩基の存在下或いは非存在下、通

常用いられる溶媒中、冷却下、室温または加熱下反応さ

せることによって得ることができる。

(4) (式中、A、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>は前記と同義

酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭 どの無機塩基、水柴化ナトリム、水柴化リチウム、水柴 酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウムな

前記反応において、塩基としては、水酸化リチウム、水

素溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド ルム、1、2ージクロロエタンなどのハロゲン先収代が の芳香族性費化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホ どの有徴塩基が、浴媒としてはベンゼン、トルエンなど チルアミン、ピリジン、ジインプロピルエチルアミンな ウムジイソプロピルアミドなどの有機金属塩基、トリエ チルリチウム、フェニルリチウム、ナトリウムエトキシ などのアミド系溶媒、テトラヒドロフラン、エーテル、 ド、カリウムtertープトキシド、リチウムアミド、リヲ ド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムtertープトキジ **化カリウム、水素化カルシウムなどの金属水素化物、ノ** 1、4ージオキサン、1、2ージメトキシエタンなどの

> 冷却下、館温または加熱下、反応させることによって得 び1~5 当量の化合物(7)の存在下、不活性溶媒中 trahedron Letters, 34, 2839, (1993) } 合成することができる。 (例えば、特開昭51-26816、Te 化合物は市販されているか、もしくは文献記載の方法で れらの混合溶媒が挙げられる。式(5)で表される原料 エーテル系溶媒、ピリジンなどの塩基性溶媒、またはそ (4)と1~5当量の化合物(6)とを適当な塩基およ 【0015】 (C) 本発明化合物 (la) は、化合物

ることができる。 【化56】

であり、Y および 2は求核攻撃により容易に置換しうる (式中、A. R1. R3. R4. R5. R6 は前記と同数

本反応において、使用される塩基および溶媒は前記 (B)で述べたものと同様の物が挙げられる。

(D) 本発明化合物 (la) は、化合物 (4) と1~5当

を適当な塩基の存在下、不活性溶媒中、冷却下、室温ま 化合物(8)とし、これを1~5当量の化合物(6)と 中、冷却下、盩温または加熱下反応させることによって 量の化合物(7)とを適当な塩基の存在下、不活性溶媒 たは加熱下反応させることにより、得ることができる。

は前記と同様である。) (式中、A. R1. R3. R4. R5. R6. Yおよび Z

本反応において、使用される塩基および溶媒は前記 (B) で述べたものと回様の物が挙げられる。

量の化合物(7)とを適当な塩基の存在下、不活性溶媒 (E) 本発明化合物 (la) は、化合物 (6) と1~5当

[化58]

できる。 却下、葉温下、加熱下反応させることにより得ることが 式(9)で表される化合物を得、これと1~5当量の化 中、冷却下、室温または加熱下反応させることによって 合物(4)とを適当な塩基の存在下、不活性溶媒中、冷

(1991), 特费平6-503069号、J. Am. Chem. Soc.

9), J. Med. Chem., 3263, 35, (1992), Chemcal Abstra 3''およびR3'''はーCH(R3'')R3''' がR3 (向 はR3 と同じ怠味を表し(但し水素原子は除く)、R 62-195376号、Aust. J.Chem., 42, 747, (198 応を行うことによって得ることができる。式(10)で 原料化合物(4′)は、化合物(10)と1~5当量の 様な甚を喪し、R10はアルキル甚を喪す。| ct56, 1459, (1962),米国特許第4622330号、特 記載 (例えば J. Org. Chem., 21,1240, (1956).特別昭 **表される原料化合物は市販されているか、もしくは文前** る溶媒中、冷却下、窯温または加熱下反応させることに 化合物(13)とを適当な塩基の存在下、通常用いられ よって得ることができるか、或いは1~5当屋の化合物 し、α位に水無原子を持つ基に限る)と同じ意味になる (10)と化合物(14)とを還元的NIアルキル化反 {式中、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> 、Zは前記と同義であり、R<sup>3</sup>

閉昭60-115581号、J. Med. Chem. 34, 2892

ソプロピルアミドなどの有機金属塩基、トリエチルアミ ウムtertープトキシド、リチウムアミド、リチウムジィ

55. (1993) ] の方法で合成することができるか、ある 81, 2456, (1959), Chemical abstract. 79, 146518, リウムメトキシド、ナトリウムtertープトキシド、カリ ム、水素化カルシウムなどの金属水素化物、プチルリチ リウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水無ナ る場合は、塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナト できる。化合物(10)と化合物(13)とを反応させ 下、宮温または加熱下反応させることにより得ることが 通常用いられる溶媒中、酸或いは塩基の存在下、冷却 いは化合物(11)と1~5当種の化合物(12)とを Heterocycles. 26,613, (1987), J. Org. Chem. 58, 61 ウム、フェニルリチウム、ナトリウムエトキシド、ナト 塩基、水素化ナトリム、水素化リチウム、水素化カリウ トリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウムなどの無償

は前記と同義である。) (式中、A. R1. R3. R4. R5. R6. Yおよび Z

が掛げられる。

基、トリクロロメチル基、トリプロモメチル基、トリヨ

ードメチル基等のトリハロメチル基及びハロゲン原子等

甚、アラルキロキシ甚、アリールオキシ基、置換アリー しては同一もしくは互いに独立して、低級アルコキシ 本反応において、使用される塩基および溶媒は前記 ルオキシ基、1ーイミダゾリル基、トリフルオロメチル (7)、(8)及び(9)において、脱離基Y及びこと (B) で述べたものと同様の物が挙げられる。化合物

が出来る。

[化59]

化合物 (10) 及び化合物 (4′) として製造すること

【0016】(F)原料化合物(4)は下記方法により

のアミド系溶媒、テトラヒドロフラン、エーテル、1、 0)と化合物(14)を水紫化シアノほう素ナトリウム 4) で遠元的 〒 アルキル化を行う場合は、化合物(1 の混合溶媒が挙げられる。化合物(10)を化合物(1 テル系溶媒、ピリジンなどの塩基性溶媒、またはそれら 4ージオキサン、1、2ージメトキシエタンなどのエー 媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなど 1、2ージクロロエタンなどのハロゲン化放化水素溶 住政化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、 塩基が、溶媒としてはベンゼン、トルエンなどの芳香筋 ン、ピリジン、ジインプロピルエチルアミンなどの有機

> 熱下反応させることにより、合成することができる。 在下、通常用いられる溶媒中、冷却下、室温下または加 触還元反応を行うことにより得ることができる。 冷却下、室温下または加熱下反応させることにより得る および適当な酸の存在下、一般的に用いられる溶媒中 4)を適当な酸および触媒の存在下、水素穿囲気下で接 ことができるか、或いは化合物(10)と化合物(1 【化60】 (2a) と1~5当量の化合物(3)とを適当な塩基の存 【0017】(G)本発明化合物(2 b)は、化合物

前記と同概である。) (式中、A. R1. R2. R3. R4. R5. R6. WIL

で表される本免明化合物は、例えば以下(H)~(K) で述べたものと同様のものが挙げられる。一般式 (2a) 本反応で使用される塩基および溶媒としては前記(A) に示す方法によって製造することができる。

> させることによって得ることができる。 通常用いられる溶媒中、冷却下、室温または加熱下反応 当量の化合物 (5) とを塩基の存在下或いは非存在下、 (化61) (H) 本発明化合物 (2a) は、化合物 (54) と1~5

> > を適当な塩基の存在下、不活性溶媒中、冷却下、室温

下、加熱下反応させることにより得ることができる。

量の化合物(6)とを適当な塩基および(7)の存在 下、不活性溶媒中、冷却下、室温または加熱下、反応さ

本反応において使用される塩基および溶媒としては前記 (B) で述べたものと同様のものが挙げられる。

せることによって得ることができる。

【化62】

(1) 本発明化合物 (2a) は、化合物 (54) と1~5 当 R<sup>6</sup>、 、 R<sup>4</sup> v

記と同義である。) (式中、Y. Z. A. R<sup>1</sup>. R<sup>3</sup>. R<sup>4</sup>. R<sup>5</sup>. R<sup>6</sup> は前

本反応において使用される塩基および溶媒としては前記 (B) で述べたものと同様のものが挙げられる。

8) と1~5当量の化合物(7)とを適当な塩基の存在 【0018】(J) 本発明化合物 (2a) は、化合物 (1

[163]

下、不活性溶媒中、冷却下、室温または加熱下反応させ とができる。 却下、室温または加熱下反応させることにより、得るこ 化合物 (6) と適当な塩基の存在下、不活性溶媒中、冷 ることによって化合物(19)とし、これを1~5当費の

> 式 (9) で表される化合物を得、これと化合物 (18) と 本反応において使用される塩基および溶媒としては前記 中、冷却下、室温または加熱下反応させることによって 量の化合物(7)とを適当な塩基の存在下、不活性溶射 (B) で述べたものと同様のものが挙げられる。 {式中、Y . Z. A. R¹ . R³ . R⁴. R5. R6 は前 (K) 本発明化合物 (2a) は、化合物 (6) と1~5当 の方法により化合物(20)及び化合物(23)として 本反応において使用される塩基および溶媒としては前記 記と同概である。) 得ることが出来る。 (武中、Y. Z. A. R1. R3. R4. R5. R6 は剪 [化65] 【0019】(L)式(18)で表される化合物は以下 (B) で述べたものと回接のものが挙げられる。

記と同様である。)

いられる溶媒中、酸或いは塩基の存在下、冷却下、窒器 合物 (11) と1~5当量の化合物 (22) とを通常用 (1991) ]の方法で合成することができるか、あるいは化 もしくは文献記載[例えば Aust. J. Chem., 44, 1795 式(20)で表される原料化合物は市販されているか Wは前記と問題であり、R20はアルキル基を喪す。} [其中、R3. R3. R3. R4 R5 R6 R10

ル化反応を行うことよって得ることができる 化合物(20)に化合物(14)とを遺元的 平 アルキ ことによって得ることができるか、良いは1~5当年の いられる溶媒中、冷却下、室温または加熱下反応させる 当量の化合物(13)とを適当な塩基の存在下、通常用 きる。原料化合物 (23) は、化合物 (20) と1~5 溶媒中、加水分解反応を行うことにより、得ることがで 得、これを融或いは塩基の存在下、通常用いられる有協 または加熱下反応させることにより化合物(21)を

塩基が、溶媒としてはペンゼン、トルエンなどの芳香族 ソプロピルアミドなどの有機金属塩基、トリエチルアミ ウムtertープトキシド、リチウムアミド、リチウムジィ リウムメトキシド、ナトリウムtertープトキシド、カリ ウム、フェニルリチウム、ナトリウムエトキシド、ナト 苺、水素化ナトリム、水素化リチウム、水素化カリウ ウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウムなどの無機塩 ム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリ は、塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウ 化合物(13)と化合物(20)とを反応させる場合 性概化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、 ソ、アラジソ、ジインプロプラエチラアミソなどの体磁 水素化カルシウムなどの金属水素化物、ブチルリヲ

得ることができるか、戯いは化合物(14)と化合物 中、冷却下、室温下または加熱下反応させることにより ウムおよび適当な敵の存在下、一般的に用いられる溶線 の混合溶媒が挙げられる。化合物(20)を化合物(1 テル系溶媒、ピリジンなどの塩基性溶媒、またはそれら 4ージオキサン、1、2ージメトキシエタンなどのエー のアミド系溶媒、テトラヒドロフラン、エーテル、1、 媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなど 1、2ージクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素浴 4)で遠元的 〒 アルキル化反応を行う場合は、化合物 (14)と化合物(20)を水素化シアノほう素ナトリ (20)を適当な酸および触媒の存在下水素雰囲気下で

において、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、チオー 接触還元反応を行うことにより得ることができる。 【0020】前記(A)~(L)の反応における化合物

> N WILLEY&: SONS, 1991年) により、目的とする化合物を得ることができる。使用さ 護しておき、反応を実施した後に保護基を除去すること 常の保護甚を用いればよく、このような保護甚の導入お れる保護基としては、有機合成化学の分野で使われる通 ル基等の反応性基を有する場合は予め適当な保護基で保 えば、Protective Groups in Organic Synthesis. JOH よび除去は通常の方法に従って行うことができる。(例

チル基、tertープチル基、ペンジル基等が挙げられる。 例えば、水酸基の保護基としては、メトキシメチル基。 合物(1)または(2)及びその薬理学上許容される塩 に供することも可能である。化合物(1)または(2) 化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば、 が挙げられる。上述した製造法における中間体及び目的 アミノ基の保護基としては、tertープチルオキシカルポ 基、エチル基、プロピル基、ノルマルブチル基、イソフ **挙げられる。カルボキシル基の保護基としては、メチル** ソンイ 戸巷、 ベンジ戸墓、 4 -メトキシベンジ戸基等が テトラヒドロピラニル苺、ペンジル苺、アセチル苺、ベ あるが、付加物も本発明に含まれる。 は、水或いは各種溶媒との付加物の形で存在することも せ、敵または塩基を加えて、塩を形成させればよい。化 の形で得られ得る場合には、適当な溶媒に溶解懸濁さ の塩を取得したいとき、化合物(1)または(2)が塩 た、中間体においては、特に精製することなく次の反応 グラフィー等に付して単離精製することができる。ま 濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマト トキシカルボニル基、ペンジルオキシカルボニル基など トキシメチル甚、アセチル基、ペンゾイル基、tertープ 保護基としては、ベンジル基、ジフェニルメチル基、メ ンソイル甚、ベンジル基等が挙げられる。チオール基の ニル基、ベンジルオキシカルポニル基、アセチル基、ベ

物、又は製造例及び実施例で得られる化合物が挙げられ たは(2)で表される化合物として、例えば以下の化合 **【0021】上記のように製造される一般式(1)、ま** 

【喪1】

																					1	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	A
Me-	Me-	ĭ.e	<b>Xe</b> -	Me-	¥ ₽	Me-	<u>M</u>	ĕ-	ĕ.	ĭ e	<u>₹</u>	Me-	Ϋ́	<b>M</b> e-	<u>\$</u>	<u>s</u>	ĕ.	×eρ	Me-	ĕ	Μę.	R]
±	±	±	±	±	土	±	±	±	Ŧ	±	÷	÷	Ŧ	±	±	÷	±	±	÷	±	÷	₹,
±	±	±	±	±	÷	±	±	÷	÷	±	±	±	±	Ŧ	±	±	±	±	±	±	±	R <sub>3</sub>
±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	: ±	7.
₽	₹	₹	무	₹	P	구	. ₹	7	7	7	P	7	身	무	ş	ş	字	P	! ₹	ş	3	ጼ
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-CH2CO2H	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	-CH <sub>2</sub> CN	3-Thienyl-	2- Inlenyi-	3-Furyi-	2-Furyi-	4-Pyridyi-	3-Pyridyi-	2-Pyridyi-	Ph-	Cyclohexyl-	Cyclopentyl-	Bu-	Bu-	' <del>-</del>	î ş	ř	7 A	76

(26)

粗

特開平10-7658

【喪2】

± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ±	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	₹	±	±	±	Cyclohexyl-	0
± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ±	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	₹	÷	±	±	Cyclohexyl-	0
± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ±	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	₹	Ŧ	±	÷	Cyctohexyl-	Ö
± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ±	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	₹	±	÷	±	Cyclohexyl-	0
± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ±	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	₹	±	±	±	Cyclohexyl-	0
± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ±	-CH <sub>2</sub> CN	₹	±	÷	±	Cyclohexyl-	0
1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	3-Thlenyl-	₹	±	±	÷	Cyclohexyl-	0
	2-Thlenyl-	₽	±	÷	±	Cyclohexyl-	0
+ + + + + + + + + + + + + + + + + + +	3-Furyl-	₹	÷	±	±	Cyclohexyl-	0
± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ±	2-Furyt-	₹	÷	±	±	Cyclohexyl-	0
	4-Pyridy	亨	÷	÷	±	Cyclohexyl-	٥
± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ±	3-Pyrldy	₽	Ŧ	¥	±	Cyclohexyl-	0
	2-Pyridy	₹	±	±	Ŧ	Cyclohexyl-	0
± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ±	7	₹	±	±	±	Cyclohexyl-	0
± ± ± ± ± ± ± ± ₹  ± ± ± ± ± ± ± ₹  ± ± ± ±	Cycloher	₹	¥	±	÷	Cydahexyl-	0
± ± ± ± ± ± ± ₹  ± ± ± ± ± ± ± ₹  ± ± ± ±	Cycloper	₹	±	±	Ŧ	Cyclohexyl-	0
± ± ± ± ± ± ₹  ± ± ± ± ± ± ₹  ± ± ± ± ±	CF <sub>S</sub> -	₹	±	±	±	Cyclohexyl-	0
± ± ± ± ± ₹  ± ± ± ± ± ₹  ± ± ± ± ± ₹  ₹ ₹ ₹ ₹	Ę	₽	±	÷	±	Cyclohexyl-	0
± ± ± ± ₹  ± ± ± ± ₹  ± ± ± ± ₹  ₹ ₹ ₹ ₹	ള	₹	±	±	±	Cyclohexyl-	0
± ± ± ₹  ± ± ± ₹  ± ± ± ₹  ₽  ₽  ₽	ş	₹	±	Ŧ	±	Cyclohexyl-	0
± ± ± ₹ ₹ ₹ ₹	, 7P.	₽	±	±	±	Cyclohexyl-	0
± + + P7	÷	₽	±	±	±	Cyclohexyl-	0
R. R. R.	¥e-	₹	±	±	±	Cyclohexyl-	۰
	_	굓	73	₹,	₹,	R.	Þ

【喪4】

>	c	0	0	0	0	0	0	0	Ģ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	>
7	身	₹	₹	才	₽	₽	₹	₽	₹	₹	₹	₹	7	₹	₹	. <del>P</del>	p	₹	₹	₽	₹	Ph-	PJ
È	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	₽.
È	±	±	±	±	±	÷	±	±	±	÷	±	±	±	±	±	±	±	±	÷	<u>+</u>	±	÷	P.
Ė	±	±	±	±	±	±	Ŧ	±	±	±	÷	±	÷	±	±	±	÷	±	÷	±	÷	÷	7,
7	₹	₽	무	₽	₹	P	₽	₹	₹	₽	₹	₹	₹	₽	₹	₹	\$	₹		₹	₹	뫍	7 <u>2</u> ,
-(CH-)-NM-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-CH₂CO₂H	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	-CH <sub>2</sub> CN	3-Thlenyl-	2-Thlenyt-	3-Furyl-	2-Furyt-	4-Pyridyl-	3-Pyridyl-	2-Pyridyl-	₹	Cyclohexyl-	Cyclopentyl-	CF <sub>3</sub> -	84-	-ng	ş	ş	÷	<b>Y</b>	R <sub>6</sub>

(27)

-	_
- 12	æ
•	_
•	л

1																						,	1
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	A
2-Me-Ph	2-Ma-P1	2-Me-Ph-	2-Ma-Ph	2-Me-Ph-	2-Ma-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Ma-Ph-	2-Ma-Ph-	2-Me-Ph	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Ma-Ph-	2-Me-Ph-	≈.
±	±	±	±	±	±	÷	±	÷	±	±	±	±	±	±	±	±	Ŧ	±	±	±	±	±	ኤ.
±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	±	±	±	±	±	±	±	±	₽,
±	÷	±	±	±	±	¥	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	ż	±	±	±	±	±	±	₽,
₹	₹	₹	₹	7	₽	₹	₹	₹	₹	₽	₹	P	7	₹	₹	₹	₹	₹	₽	₽	₹	₹	ᇺ
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	$-(CH_2)_2OMe$	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	-CH <sub>2</sub> CN	3-Thienyl-	2-Thienyl-	3-Furyl-	2-furyl-	4-Pyridyl-	3-Pyridyl-	2-Pyridyi-	₹	Cyclohexyt-	Cyclopentyl-	Cf.3-	80-		¥.	"Р <sub>г-</sub>	Ę.	¥.	R <sub>0</sub>

[0023] [费6]

0	0	0	0	0	0	0	0					0			0	0	0	0	0	0	0	Þ
3-Me-Ph-	3-Me-Ph-	3-Me-Ph-	3-Me-Ph-	3-Me-Ph-	3-Me-Ph	3-Me-Ph-	3-ME-PT	3-Me-P7	3-Me-Ph	3-Me-Pi	3-MB-P7-	3-Me-Ph-	3-Me-P1-	3-Me-P7	3-Me-Ph-	3-Me-Ph-	3-Me-Ph-	3-Me-Ph-	3-Me-Ph	3-Me-Ph-	3-Me-Ph-	P
¥	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	Ŧ	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	77
÷	±	±	÷	÷	±	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	±	±	±	±	±	±	±	7
÷	±	±	±	±	±	±	±	±	±	÷	Ŧ	±	±	±	±	÷		±	±	±	±	7
₽₹-(6	₽	₹ -(	P -C	₽	PF -C	Ph- 3-	P# 2-	P≱- 3-		₽ 4		P}- 24	₹	Ş.	₽ 9	₹	7	₹	₹	₹	₹	7
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NIMe <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	(СH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ОН	-CH2CO2H	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	H <sub>2</sub> QV	3-Thlenyi-	Thienyl-	Fuzy4	Furyt	Pyridy+	Pyridy+	Pyridyl-	₹	clohexyi-	clopentyl-	Bu-	Br	Þ <sub>r</sub> -	-i.d.	Er-	Me-	7

海 on .

(29)

特開平10-7658

特開平10-7658

(30)

(数8)

₩ ~

-

(32)

3

特開平10-7658

∵特開平10−7658

湖
9
_

>	~	7	7	7	   ~	7
0	4-Pr-Ph-	±	±	±	₽	We-
0	4-Pr-Ph-	±	±	±	₹	E.
0	4-Pr-Ph-	±	±	±	₹	"Pr
0	4-Pr-Ph-	±	±	±	₹	ģ
0	4-Pr-Ph-	±	±	±	₹	Bu-
0	4-Pr-Ph-	±	±	±	₽	
0	4-Pr-Ph-	±	±	±	₽	Cyclopentyl-
0	4-Pr-Ph-	±	±	±	₹	Cyclohexyl-
0	4-Pr-Ph-	±	±	±	₹	₹
0	4-Pr-Ph-	±	±	±	₽	2-Pyridyl-
0	4-Pr-Ph-	±	±	±	₹	3-Pyridyl-
0	4-Pr-Ph	÷	±	±	₹	4-Pyridyl-
0	4-Pr-Ph-	÷	±	±	₹	2-furyl-
0	4-Pr-Ph-	Ŧ	±	÷	₹	3-Furyt-
0	4-Pr-Ph-	±	±	±	₹	2-Thlenyl-
0	4-Pr-Ph-	±	±	±	7	3-Thienyl-
0	4-Pr-Ph	±	±	±	7	-CH <sub>2</sub> CN
0	4-Pr-P7	±	±	±	₹	-CH_CO_Et
0	477-47	÷	±	±	₽	-сн <sub>2</sub> со <sub>2</sub> н
0	4-Pr-Ph-	±	±	±	7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH
0	4-P7-P17	±	±	Ŧ	₹	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe
0	4-Pr-Ph-	Ŧ	±	±	₹	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>

【费10】

0	0	0	0	Ó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0	>
4-Pr-Ph-	4-Pr-Ph-	4-Pr-Ph-	4-Pr-Ph-	4-Pr-Ph-	4-Pr-Ph-	4-Pr-Ph-	4-Pr-Ph-	4-Pr-Ph-	4-'Pr-Ph-	4-Pr-Ph-	4-Pr-Ph	4-Pr-Ph-	4-Pr-Ph-	4-Pr-Ph-	4-Pr-Ph-	4-Pr-Ph-	4-Pr-Ph-	4-Pr-Ph-	4-Pr-Ph-	4-Pr-Ph-	R <sub>J</sub>
±	±	±	±	±	¥	÷	±	±	Ŧ	±	Ŧ	±	±	±	±	±	±	÷	÷	Ŧ	<b>7</b> 2,
±	÷	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	¥	±	±	±	±	±	±	÷	72.
±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	÷	÷	±	₹,
₹	₹	3	₹	P	₹	₽	₹	₹	₹	7	무	₽	₹	₽	₹	₹	₹	₹	₹	₹	₽ <mark>,</mark>
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-СН2СО2Н	-OH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	-CH <sub>2</sub> CN	3-Thienyi-	2-Thienyl-	3-Fury+	2-Furyt-	4-Pyrldyl-	3-Pyridyt-	2-Pyridyl-	₹	Cyclohexyl-	Cyclopentyl-	胺	ซิน	ş	η̈́ρ-	Ę	. Me-	7g.
	4-Pr-Ph -H -H -H Ph-	4-Pr-Pr -H -H -H Pr-	4-Pr-Pr	4 ProPr + + + + Pr 4 ProPr + + + + + Pr 4 ProPr + + + + + Pr 4 ProPr + + + + + Pr	4-Pr-Pr + + + + Pr- 4-Pr-Pr + + + + + Pr-	4 Propr	4-70-707	4-Pr-Pr	4 Pr. Pr. 4 4 Pr. Pr. Pr. 4 4 Pr.	4-Pr-Pr- 4-P	4 PrPr. 5 Pr. 5 Pr. 6 Pr	4-Pr-Pr	4-Pr-Pr- 4-P	4 PrPr. 5 Pr. 5 Pr	4 Pr-Pr- 4 P	4 Pr-Pr	4 PrPr. 5 Pr. 5 Pr	4 79-797	4 PrPr.  5 Pr.  4 PrPr.  5 Pr.  5 Pr.	4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 77-797 4 7	0 4Pr-Pr H H H Pr Me  4 4Pr-Pr H H H Pr Et  0 4Pr-Pr H H H Pr Pr  0 4Pr-Pr H H H Pr Cyclobary  0 4Pr-Pr H H H Pr S-pyrldy  4Pr-Pr H H H Pr G-CH <sub>2</sub> CN  4Pr-Pr H H H Pr G-CH <sub>2</sub> CN  4Pr-Pr H H H Pr G-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> R  4Pr-Pr H H H Pr G-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> R

**姝** 9

(34)

(33)

特開平10-7658

特関平10-7658	
(36)	
•	

(35)

3.\*8u-Ph
3.\*8u-Ph Cyclopentył-Cyclohesyl-Ph 2-Pyridyl-3-Pyridyl-4-Pyridyl-2-Furyl-2-Furyl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-3-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-3-Thierryl-3-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-3-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-2-Thierryl-

Cydopentyf-Cydohexyf-Ph-2-Pyridyf-3-Pyridyf-2-Furyf-3-Furyf-3-Furyf-2-Thlemyf-3-Thlemyf-3-Thlemyf-3-Thlemyf-3-Thlemyf-3-Thlemyf-0-H<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et -OH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H -(OH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>ONe -(OH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>ONe

[0024]

[费11]

[表12]

郑
_
ω
_

0	0	0	0	0	0	0	0 4	0	0	0	0	0	0	o 4	0	0 4	0	0	0	0	0	Þ
4. Bu-Ph	4-18u-Ph-	4- <sup>n</sup> 8u-Ph-	.18u-94	4- <sup>1</sup> 8u-Ph-	-184-118°	<b>6</b> P	-184-18	<b>8</b> 4-₽	80-P)	.°80-₽7	-R4-P8-	8u-Ph	84-97	Bu-Ph	Bu-Pi	8. P	120-137 131-137	184-P3+	Bu-Ph-	84-P	BU-P1	77
±	±	±		±				±				±	±	±	±	±		±		±		7
±	¥	±	±	±	± ±	± ±	±			±		±	±	±	±	±	±	±	_	±	±	7
7	₹	₹	₹	₹	7	₹	₹	₹	₹	₽	₹	₽	7	₽	P	₹	₹	₽	₹	₽	₽	7
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-CH2CO2H	-CH2CO2Et	-CH <sub>2</sub> CN	3-Thienyl-	2-Thienyl-	3-Furyt-	2-Furyl-	4-Pyridyl-	3-Pyridyl-	2-Pyridyl-	₹	Cyclohexyl-	Cyclopentyl-	Ę,	8	ş	-14,	ŗ.	Me-	_

【费14】

•	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	٥	>
	4- <sup>1</sup> 8u-Ph-	4- <sup>1</sup> Bu-Ph-	4-Bu-Ph-	4 Bu-Ph-	4-18u-P1-	4-Bu-Ph-	4-'8u-Ph-	4- <sup>1</sup> 80-Ph-	4-Bu-Ph-	4-Bu-Ph-	4-'Bu-Ph-	4- <sup>1</sup> 8u-Ph-	4-'Bu-Ph-	4-'Bu-Ph-	4-Bu-Ph-	4-Bu-Ph-	4-Bu-Ph-	4-'Bu-Ph-	4-'Bu-Ph-	4-'Bu-Ph-	4-Bu-Ph-	<b>₽</b> ,
:	±	±	÷	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	±	±	±	±	±	±	±	±	÷	뀒
=	±	±	±	±	÷	÷	±	±	±	÷	±	±	±	±	±	±	÷	±	±	±	±	뀒
=	±	±	±	±	÷	÷	±	÷	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	7,
3	₽	₽	₽	₽	ş	₹	뫍	7	₽	₹	₹	₹	₹	₹	₹	₽	₽	₹	子	. ₹	₽	₹,
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OM <sub>8</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ОН	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	-CH <sub>2</sub> CN	3-Thienyl-	2-Thienyl-	3-Furyt-	2-Furyl-	4-Pyridyt-	3-Pyridyf-	2-Pyridyl-	Ph-	Cyclohexyl-	Cyclopentyl-	ģ	"Bu-	Ą	P.	F	Μę.	R <sub>a</sub>

(38)

(37)

特開平10-7658

徴
G
_

-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	<b>⊋</b> :	3	÷	:	1	
	:	=	=	£	25	0
	9	±	÷	±	2-Q-₽	0
	₹	±	±	±	2-Q-P≱*	0
	₹	±	±	±	2-Q-₽¥	0
	₹	±	±	±	2- <b>Q-₽</b> ₹	0
	₹	±	±	±	2-0-4	0
	₽	÷	±	±	2-CI-PT-	0
	⊋	±	±	±	2-Q-Ph-	0
	₹	±	±	÷	2-Q-₽ <del>}</del>	0
	₽	±	±	±	2-Q-Pħ~	0
	₹	±	±	±	2-Q-P1-	0
	₽	Ŧ	±	±	2-Q-Ph-	0
	₹	±	±	±	2-0-94	0
	₹	Ŧ	±	±	2-CI-PA-	0
	₹	±	±	±	2-0-71	0
	<b>.</b>	±	Ŧ	±	2-Q-P3-	0
	₽	±	±	±	2-CI-PI>	0
	₹	±	±	±	2-Q-Ph	0
	₹	±	±	±	2-Q-P3-	0
	₹	Ŧ	±	±	2-Q-P)~	0
	₹	Ŧ	±	±	2-CI-Ph	0
	₹	Ŧ	±	÷	2-C+Ph-	0
l	-Z.	₹,	₹.	₹.	찐	A

【表16】

5

特開平10-7658

**4**0

(39)

**4**3

特開平10-7658

.

【费 18】

-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	₹	±	±	±	4-Br-Ph	0
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	3	±	±	ż	4-Br-Ph-	0
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	₹	±	± ·	±	4-Br-Ph	0
-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	₹	±	÷	±	4-Br-Ph-	0
-CH2CO2Et	₹	±	±	Ŧ	4-Br-Ph	0
Ċ Q	₹	±	±	Ŧ	4-Br-P7	0
3-Thienyl-	₹	±	±	±	4-Br-Ph	0
2-Thienyl-	ş	±	±	±	4-Br-Ph-	0
3-Furyt-	₹	±	±	±	4-Br-Ph-	0
2-Furyl-		±	±	±	4-Br-Ph-	0
4-Pyridyt-	₽	±	±	±	4-Br-Ph-	0
3-Pyridyi-	₹	±	±	±	4-BI-PI-	0
2-Pyridyl-	₽	±	±	±	4-8r-Ph-	0
₹	₽	±	±	±	4-Br-Ph-	0
Cyclohexyl-	₹	±	±	±	4-Br-Ph-	0
Cyclopentyl	字	Ŧ	±	±	4-Br-Ph-	0
چ	₹	±	±	±	4-Br-Ph-	0
ģ	₹	±	±	±	4-Br-Ph-	0
75	₹	±	Ŧ	±	4-8r-Ph~	0
Ą	₽	±	±	±	4-Br-PT	0
ę.	₹	±	±	±	4-8r-Ph-	0
X.e	₽	±	±	±	4-8r-Ph-	0
7,	7	7	7	77,	æ	>

#

(42)

(43)

特開平10-7658

																					1	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	,0	0	0	0	0	0	0	Α
				4.F.Ph																		١.
				÷																		
				±																		ı
±	±	±	±	¥	±	±	÷	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	7
₽	₽	₹	₹	₹	₹	₹	₹	₽	₽	₽	₹	P	₹	ş	₹	₽	₹	₹	₹	₽	₹	7
-(CH2),NMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OM <sub>8</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	-CH <sub>2</sub> CN	3-Thierryl-	2-Thienyl-	3-Furyl-	2-Furyl-	4-Pyridy-	3-Pyridyt-	2-Pyridyi-	₹	Cyclohexyt-	Cyclopentyl-	84-	g <sub>u</sub> -	ş	<b>P</b>	er F	Me-	7

【费20】

0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	ò	0	0	0	0	0	0	0	>
41-27	‡ ?	4-Ph	4-j-P1-	4.P₽	<b>4</b> 1₽	4487	444	4+P	<b>♣</b> i-₽	<b>4</b> +P7	4+P <del>7</del>	4-1-P3-	4-I-P)	4-HPh	<b>4</b> +₽₹	<b>4</b> -₽₹	4-i-Ph-	44-Ph	14	4-P <del>-</del>	4-P	20,
÷	±	Ŧ	±	±	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	±	±	±	÷	±	±	±	÷	₽,
±	±	±	Ŧ	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	Ŧ	±	±	±	±	Ŧ	÷	٦,
±	±	Ŧ	±	÷	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	7,
₹	₽	₽	₹	∌	₹	₹	ş	₽	₹	₹	₹	₹	₹	₹	₽	身	₹	₹	₹	7	₹	찟
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NIMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	-CH2CO2Et	-CH <sub>2</sub> CN	3-Thienyl-	2-Thienyl-	3-Furyt-	2-Furyl-	4-Pyridyl-	3-Pyridyl-	2-Pyridy1-	₹	Cyclohexyl-	Cyclopentyl-	g.	쁗	Ą	ģ	Ę.	¥.	₹ <sub>6</sub>

# 19

(44)

特開平10-7658

Dec.

-01	1	

(45)

\$<del>1</del> 20

0	0	0	۰	٥	0	0	0	٥			_	_	_	Ŭ	•					•	0	>
1-Naphthyl-	1-Naphthy/-	1-Naphthyl-	1-Naphthyl-	1-Naphthyl-	1-Naphthyl-	1-Naphthyl-	1-Naphthy4	1-Naphthyl-	1-Naphthyl-	1-Naphthyl-	1-Naphthyl-	1-Naphthyl-	1-Naphthyl-	1-Naphthyl-	P							
ŧ	±	±	±	÷	±	±	±	±	±	Ŧ	±	±	÷	±	±	÷	Ŧ	÷	±	±	±	7.
±	¥	÷	±	¥	±	±	±	±	±	÷	±	÷	±	±	±	±	±	±	±	±	±	7.
±	±	÷	±	±	±	±	±	±	÷	Ŧ	÷	±	±	±	±	±	ŧ	±	±	±	±	7,
₹	₹	₹	₹	₹	₹	۽	₹	₽	₹	₽	₹	₹	₹	₹	₹	₹	₹	₹	₹	₹	₹	7,
-(CH <sub>2</sub> ), No.	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	-CH <sub>2</sub> CN	3-Thlenyl-	2-Thienyl-	3-Furyl-	2+unyl-	4-Pyridyl-	3-Pyridy/-	2-Pyridyi-	₹	Cyclohexyl-	Cyclopentyl-	ę,	,418 <u>,</u>	Ą	Ą	ů	Me-	73
O 2-Naph	0 2-Naph	0 2-Naph	0 2-Naph	0 2-Naph	0 2-Naph	0 2-Naph	. О 2-Naph	0 2-Naph	0 2-Naph	0 2-Naph	0 2-Naph	0 2-Naph	O 2-Naph	O 2-Naph	0 2-Naph	0 2-Naph	0 2-Naph	0 2-Naph	0 2-Naph	O 2-Naph	0 2-Naph	A R
O 2-Naphthyl-	O 2-Naphthy-	O Z-Naphthy/-	O 2-Naphthyl		·							-		-	O Z-Naphthyl-	•	Τ.	0 2-Naphthyl-	O 2-Naphthyl-	O 2-Naphthyl-	O 2-Naphtityl-	A R
	O 2-NaphthylH		±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	±	±	A R' R'
±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	₽,
O 2-NaghthyrH -H -H	±	±	± ±	±	±	±	± ±	± ±	±	± ±	± ±	±±	±	± ±	± ±	± ±	± ±	± ±	± ±	±	±	₽,
±	±	±	. ± ± ± ₽	±	± ± + Pr	± ± ±	± ± ± Ph	± ± FF	± ± + Ph-	± ± F	± ± ±	± + pp	+ + +	± ±	± ± ± ₽	± ± ±	± ± ± F	+ ± ± ±	· ± ± ± ₽	± ± ± F	+ + + P	R. R.

【表22】

[0025]

[表21]

(46)

特別平10-7658

特開平10-7658

[表24]

2-Thionyl-3-Thionyl--CH<sub>2</sub>CN -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OM<sub>6</sub> -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>

(43)

**学** 23

**48** 

要]
10
ຽ

-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NIMe <sub>2</sub>	₹	±	±	±	4-H00C-P1-	0
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	₹	±	±	±	4-H00C-Ph-	0
+(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	₹	±	±	±	4-H00C-P1-	0
-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	<b>₽</b>	±	±	±	4-H00C-Ph-	0
-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	. ₹	±	±	±	4-H00C-P1-	0
-CH₂CN	₹	±	±	±	4-H00C-P1-	0
3-Thienyl-	₹	÷	±	±	4-H00C-P1-	0
2-Thienyl-	₹	±	÷	¥	4-H00C-Ph-	0
3-Furyl-	₹	±	±	±	4-H00C-P1-	0
2-Furyl-	₽	±	±	±	4-HDOC-PT-	0
4-Pyridyl-	₹	±	±	±	4-HDOC-Ph-	0
3-Pyridyl-	₹	±	±	±	4-H00C-P1-	0
2-Pyridyl-	₹	±	Ŧ	±	4-H00C-P1-	0
₹	P	±	±	±	4-H00C-PT-	0
Cyclohexyl-	₹	±	Ŧ	Ŧ	4-H00C-P1~	0
Cyclopenty/-	₽	Ŧ	±	±	4-HDOC-Ph-	0
Ŕ	₹	±	±	±	4-H00C-Ph-	0
-10g	₹	±	±	±	4-H00C-Ph-	0
à	₹	±	±	±	4-H00C-Ph-	0
P	₹	±	±	±	4-H00C-P1-	0
Ę.	₹	±	±	±	4-HOOC-P7-	0
¥ P	₹	±	Ŧ	±	4-H00C-Ph-	0
괺	77,	20,	7.	7.	7_	Þ

R<sup>6</sup>

Ke
EtPhPhPhPhPhCyclopentylCyclopentylCyclopentylCyclopentylCyclopentylCyclopentylCyclopentylCyclopentylPh2-PyridylA-Pyridyl4-Pyridyl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-Furryl3-

【表26】

R1 4-MeO-Ph-4-MeO-Ph-4-MeO-Ph-4-MeO-Ph-

(50)

(49)

特関平10-7658

**5**5

**烽** 26

0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	>
4-H <sub>2</sub> N-Ph-	4H2N-Pi-	4-H <sub>2</sub> N-Ph-	4-H <sub>2</sub> N-Ph-	4-H <sub>2</sub> N-P1-	4-H <sub>2</sub> N-P7-	4-H <sub>2</sub> N-Ph-	4-H <sub>2</sub> N-Ph-	4 H <sub>2</sub> N-P7	4-H <sub>2</sub> N-Ph-	4-H <sub>2</sub> N-Ph	4H2NP	4-H <sub>2</sub> N-Ph-	4-H <sub>2</sub> N-P7	4-H <sub>2</sub> N-Ph-	4-H2N-Ph-	4-H <sub>2</sub> N-Ph-	4-H <sub>2</sub> N-Ph-	4-H <sub>2</sub> N-P7	4-H <sub>2</sub> N-Ph-	4-H <sub>2</sub> N-Ph-	4-H <sub>2</sub> Ni-Pi-	æ
÷	±	Ŧ	±	±	±	±	±	÷	±	Ŧ	±	±	÷	±	±	÷	±	÷	¥	±	±	77,
÷	±	Ŧ	±	Ŧ	±	±	÷	±	±	±	±	±	±	ż	±	±	Ŧ	±	±	÷	±	7.
±	Ŧ	±	±	±	±	±	Ŧ	ŧ	÷	±.	÷	±	¥	±	±	±	±	±	±	±	÷	7,
무	₹	₽	₹		₽	₽		₹		₹		₹	₹	₹	₹		₽				₹	ı
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(GH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-C1+2C02H	-CH2CO2Et	-CH <sub>2</sub> CN	3-Thienyl-	2-Thienyl-	3-Fury4-	2-Fuŋ/I-	4-Pyridyt-	3-Pyridyl-	2-Pyrldyl-	₹	Cyclohexyl-	Cyclopentyl-	, ng	g.	Ą	°Рг-	m r	<u>x</u>	78

R<sup>1</sup>
4+1004;Ph
4+1004;Ph CydopentyiCydohexyiPh2-Pyridyi3-Pyridyi4-Pyridyi2-Furyi3-Furyi2-Thienyi2-Thienyi2-ThienyiCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et
-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et
-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe

7 7 7 7 7 7 7

???????????

【表28】

(53)

4-NC-Ph- 4-NC-Ph-	± ± ±	± ± ±	± ±	₽₽
4-NC-Ph	±±	± ±	±	₹
4-NC-P7-	÷	÷		
		:	÷	₹
4-NC-Ph-	±	±	±	뫋
4-NC-P7	±	±	±	₹
4-NC-PT	±	±	±	₹
4-NC-Ph-	±	±	÷	₹
4-NC-PI	±	±	±	₽
4-NC-Ph-	±	±	±	P
4-NC-PT	Ŧ	±	±	₽
4.NC-PF	±	±	±	₹
4-NC-Ph-	±	±	±	뫍
4-NC-Ph-	±	±	±	₹
4-NC-Ph-	±	±	±	₹
4-NC-PT-	Ŧ	±	±	7
4-NC-Ph-	±	±	±	₹
4-NC-Ph-	±	±	±	₹
4-NC-Pi	±	±	±	₹
4-NC-PT	÷	±	±	₹
4-NC-Pit-	±	±	±	₹
4-NC-Ph	±	±	±	₹
4-NC-Ph-	±	±	±	₽,
	4-NC-Ph	4-NC-P7 + + + + + + + + + + + + + + + + + + +	* * * * * * * * * * * * * * * * * *	

0 402NPh H H H Ph 3-Furyh
0 402NPh H H H Ph 2-Thiernyh
0 402NPh H H H Ph 3-Thiernyh
0 402NPh H H H Ph -CH2CO2H
0 402NPh H H H Ph -(CH2)2OMe
0 402NPh H H H Ph -(CH2)2OMe

【表30】

特開平10	
-7658	

(55)

				_	_	Ξ	Ξ	Ξ	±	±	: =	: :	<b>E</b>	<u>.</u>	I	±	±	±		: 3	c :	ŧ	±	
₹	₹	₹	₹	₹	₹	₹	₹	₹	₽	39				₹	₹	₹	₹	7	. 3	7 7	7	7	₹	ಸ್ಕ
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-СН2СО2Н	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	-CH <sub>2</sub> CN	3-Thienyl-	2-Thtenyf-	3-Furyt-	2-Furyl-	4-Pyridyl-	э-гупау-	2 Call May	2 Double	₹	Cyclohexyl-	Cyclopentyl-	ğ	- E	7	÷ ក្	₹ :	7	<b>₹</b>	R <sub>a</sub>
		0	0	0	0	0	0	0	Ó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	A
		O 4-"BUNHCO-Ph-	0 4-"BUNHCO-Ph-	O 4-"BUNHCO-Ph-	O 4-"BuNHCO-Ph-	O 4-"BuNHCO-Ph-	O 4-"BuNHCO-Ph-	O 4-"BUNHCO-Ph-	O 4-"BUNHCO-Ph-	O 4-"BuNHCO-Ph-	0 4-"BuNHOO-Ph-	0 4-"BuNHOO-Ph-	O 4-BUNHCO-PT	0 4-"BuNHCO-Ph-	O 4-"BuNHCO-Ph-	O 4-"BuNHCO-Ph-	O 4-"BuNHCO-Ph-	O 4-"BuNHCO-Ph-	O 4-"BuNHCO-Ph-	O 4-"BuNHCO-Ph-	O 4-"BuNHCO-Ph-	O 4-18uNHCO-Ph-	0 4-"BuNHCO-Ph-	×
		O 4-PBuNHCO-PhH	O 4-"BuNHCO-PhH	O 4- <sup>n</sup> BuNHCO-PhH	O 4-"BUNHCO-PhH	O 4-"BuNHCO-Ph- +H	O 4-"BUNHCO-Ph- +H	O 4-BuNHCO-PhH	O: 4-"BuNHCO-PhH	O 4-"BuNHCO-PhH	0 4-"BuNHCO-Phн	0 4-"BuNHOO-PhH	O 4-BUNHCO-Ph -H	O 4-™BUNHCO-PhH	•	O 4- BUNHCO-PhH	•	O 4-"BUNHCO-PT> ±	O 4-"BLNHCO-Ph- +H	O 4-"BuNHCO-PhH	O 4-"BuNHCO-PhH	O 4-¹BuNHCO-Ph- H	O 4- <sup>n</sup> BuNHCO-PhH	A
		O 4-PBUNHCO-PhH -H	O 4-"BUNHCO-PhH -H	O 4- <sup>n</sup> 8uNHCO-PhH -H	O 4-"BUNHCO-PhH -H	O 4-"BuNHCO-Ph- +H -H	O 4-"BUNHCO-Ph- +H +H	O 4-BUNHCO-PhH H	O: 4-Bunhco-PhH -H	±	±	0 4-"BuNHCO-PhH +H	±	O 4-"BuNHCO-PhH -H	•	±	•	±	±	O 4-"BuNHCO-PhH -H	,	O 4-18uNHCO-Ph- H -H	•	A 7 7
		±	O 4-"BuNHCO-PhH -H +H	O 4- <sup>n</sup> BuNHCO-PhH -H -H	O 4-"BUNHCO-PhH -H -H	O 4-"BuNHCO-Ph- +H -H -H	0 4-"BuNHCO-Ph- +H +H -H	± ±	±	±	÷	±	± ±	± ±	÷	±	± ±	± ±	± ±	± ±	,	±	±	A X X X
		±	0 4-"BUNHCO-PhH -H +H Ph-	O 4-"BUNHCO-PhH -H -H Ph-	O 4-"BUNHCO-PhH -H -H Ph-	±	0 4-"BuNHCO-Ph- +1 +1 +1 -H Ph-	± ±	±	±	÷	±	± ±	± ±	÷	±	± ±	± ±	± ±	± ±	,	±	±	A

4-H2NOO-Ph

[0026]

[表31]

(56)

幣

概	
ω	
ω	

>	찓	찟	₹.	73	₹.	æ
0	PhCH <sub>2</sub> -	±	±	÷	₽	Me-
0	₹2-	±	±	±	₽	Ę,
0	₽ Ç2,-	Ŧ	±	÷	₽	ģ
0	P.C.42-	Ŧ	±	±	₹	Pr.
0	PtCH <sub>2</sub> -	±	±	±	₽	g.
0	PSCH <sub>2</sub>	±	±	±	₹	
0	PhOt2-	±	±	±	₹	Cydopentyl-
0	장아	±	±	±	₹	Cyclohexyl-
0	PhOH <sub>Z</sub> -	±	±	±	₹	<b>₽</b>
0	₽C1 <sub>2</sub> -	±	±	±	₹	2-Pyridyl-
0	24. 24.	Ŧ	±	÷	₹	3-Pyridyl-
0	₽CH <sub>2</sub> -	¥	±	±	₹	4-Pyridyl-
0	PLC+2-	±	±	±	₹	2-Furyt-
0	PhCH <sub>2</sub> -	±	±	±	₹	3-Furyl-
0	24CH24	÷	±	±	₹	2-Thienyl-
٥	PHO42-	÷	±	±	₹	3-Thienyl-
0	PhCH <sub>2</sub> -	÷	±	±	₹	ch <sup>2</sup> CN
0	PhOH <sub>2</sub> -	±	±	±	₹	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et
0	PKCH <sub>2</sub> -	±	±	±	₹	-аң-со-н
0	PNCH <sub>2</sub> -	÷	±	±	₹	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ОН
0	FC구-	±	±	±	₹	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe
0	PhCH <sub>2</sub> -	±	±	±	₹	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>

± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ₹ ₹

 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5
 5

R<sup>6</sup>
MeEtPpPpPpPpPpPpPhCyclohexylPh2-Pyridyl2-Furyl3-Furyl2-ThienylC-H<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et
-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe

【妻34】

	;	ž

特開平10-7658

(88)

(57)

(59)

特開平10-7658

[费36]

-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>

特開平10-7658

68

(61)

2-Fury4 3-Fury4 2-Thieny4 3-Thieny4 -CH<sub>2</sub>ON -CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>ER -CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>H -CH<sub>2</sub>O<sub>3</sub>H -CH<sub>2</sub>O<sub>3</sub>H -CH<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Mwe<sub>2</sub> Cyclopenty Cyclohaxyl-

2-Mc-Ph 2-Mc-P

-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>

[表38]

安
ω
8
_

	₹	ģ	±	±	4 1	0
	₹	ģ	¥	±	4-KIP-P7	0
	₽	ģ	±	±	4-Me-P↑	0
	₽	\$	±	±	4-Me-Ph-	٥
	₽	Ş	±	±	4-Ma-Ph	0
	₹	Ą	÷	±	4-Me-Ph-	0
	₹	Ş	±	±	4-Ma-Ph-	0
	₹	Ş	±	÷	4-Me-Ph-	0
	ş	ģ	Ŧ	÷	4-Me-Ph	0
	₽	δ	±	±	4-Ma-P7	0
	₹	Ş	Ŧ	±	4-Me-Ph-	0
	₹	5	±	±	4-Me-Ph-	0
	₹	ģ	±	±	4-Ma-Pi-	0
	₹	Ą	±	±	4-Ma-Ph	0
	₹	ģ	Ŧ	±	4-Mg-P7	0
	₹	ģ	±	±	4-Ma-Ph	0
	₹	ģ	. <b>±</b>	±	4-Me-Ph	0
	₹	ģ	Ŧ	±	4-Ma-Ph	0
	₹	ģ	±	±	4 Me Ph	0
	₹	5	±	Ŧ	4-Me-Ph-	0
	₹	Ş	±	÷	4-Me-Ph	0
· Et-	₹	Ş	±	±	4-Me-Ph-	0
	₹	Ş	±	±	4 Me-Pi	0
	₹,	7.	₽,	₹,	R.	Α

【费40】

0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	>
4-Et-Ph-	4-Et-Ph-	4-Et-Ph-	4-Et-Ph-	4-Et-Ph-	4-Et-Ph	4-Et-Ph	4-Et-₽ħ~	4-Et-Ph-	4-Et-Ph-	4-Et-Ph-	4-Et-Ph-	4-Et-Ph-	4-Et-Ph	4-Et-Ph-	4-Et-Ph-	4-Et-Ph-	4-Et-Ph-	4-Et-Ph-	4-Et-Ph-	4-Et-Ph-	4-Et-Ph-	29.
±	÷	÷	±	±	÷	±	±	¥	÷	±	±	±	±	÷	±	±	±	±	±	±	÷	7 <u>2</u> ,
±	÷	÷	±	±	±	±	÷	±	¥	÷	±	÷	÷	±	±	±	±	±	±	÷	±	20
\$	ģ	ዕ	Ş	ģ	ģ	ģ	ģ	Ş	ģ	\$	ģ	2	ģ	9	\$	Ş	ģ	Ş	Ş	\$	ģ	7.
₹	₽	₹	₽	₽	₹	₹	₹	₽	₽	₹	₹	₹	₹	₹	₹	₹	₹	₽	₹	₹	7	观
-(CH <sub>2</sub> ),NMe,	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-СН2СО2Н	-CH2CO2Et	-CH <sub>2</sub> CN	3-Thienyt-	2-Thlenyl-	3-Furyl-	2-Furyt-	4-Pyridyt-	3-Pyrfdyl-	2-Pyridyl-	₹	Cyclohexyl-	Cyclopentyl-	ğ	ኞ	P-	°Pr-	Ţ.	Me-	R <sub>6</sub>

(64)

(63)

特関平10-7658

特関平10-7658

0-7658	

	o	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	>
	4-Pr-Ph-	4-Pr-Ph-	4-Pr-Ph-	4-77-77	4-Pr-Ph	4-Pr-Ph-	4-Pr-Ph-	4-Pr-Ph-	4-Pr-Ph-	4-Pr-Ph-	4-Pr-Ph-	4-Pr-Ph-	4-Pr-Ph-	4-Pr-Ph-	4-Pr-Ph-	4-Pr-Ph-	4-Pr-Ph-	4-Pr-Ph-	4-9r-Ph-	4-9r-Ph-	4-Pr-Ph-	72_
	±	±	±	±	÷	±	±	±	±	±	±	÷	÷	±	±	±	÷	±	±	±	±	7,
	±	±	±	Ŧ	Ŧ	÷	±	÷	±	±	±	±	÷	±	÷	±	±	±	±	±	±	72.
•	ģ	Ş	Ş	ģ	ģ	ģ	Ş	ģ	₽	ģ	ģ	ģ	\$	ģ	\$	Ş	ģ	ģ	₽	\$	ģ	7,
			₹															₹	₹	₹	₽	₽,
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	-CH2CO2Et	-CH <sub>2</sub> CN	3-Thlenyl-	2-Thienyl-	3-Furyl-	2-Furyt	4-Pyrldyl-	3-Pyridyl-	2-Pyridyl-	우	Cyclohexyl-	Cyclopentyl-		Bu-	7	P	Ęţ.	¥	

【费42】

[0027]

[表41]

0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

it Cyclopenty/th Cyclohexy/ph2-Pyridy/3-Pyridy/4-Pyridy/4-Pyridy/2-Fury/3-Fury/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-Thieny/2-

(65)

特開平10-

郑

特開平10-7658

(66)

67)

A R1 R2 R3 R4 R5 R6

O 3-18u-Ph H H -QN Ph Ph MaO 3-18u-Ph H H -QN Ph Ph Ph
O 3-18u-Ph H H -QN Ph Qydohexyl
O 3-18u-Ph H H -QN Ph Qydohexyl
O 3-18u-Ph H H -QN Ph 2-Pyridyl
O 3-18u-Ph H H -QN Ph 3-Pyridyl
O 3-18u-Ph H -H -QN Ph -Q-12-Dienyl

[表44]

68)

(69)

0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	ò	0	0	0	0	0	0	0	0	Þ
4-Bu-Ph-	4-Bu-Ph-	4-Bu-P7-	4-Bu-Ph-	4-Bu-Ph-	4 Bu-Ph	4-18u-Ph-	4-Bu-Ph-	4-Bu-Ph-	4-Bu-Ph-	4-84-Ph-	4-Bu-Ph-	4-'Bu-Ph-	4-18u-Ph-	4-8u-Ph-	4-Bu-Ph-	4-'Bu-Ph-	4-'8u-Ph-	4-Bu-Ph-	4-Bu-Ph-	4-Bu-Ph-	4-Bu-Ph-	72
÷	÷	÷	±	±	÷	Ŧ	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	±	±	±	±	±	÷	77
Ŧ	±	Ŧ	÷	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	굔
\$	Ş	ģ	ģ	ģ	ģ	ģ	ģ	2	ģ	ģ	ģ	ģ	Ş	ģ	ģ	Ą	ģ	ġ	ģ	\$	₽	7.
₹	₽	₹	₹	₹	₹	子	₹	₽	₹	₽	₹	₹	₽	₹	₹	₹	뫋		₹	₹	₹	70
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe																					

[费46]

2-CI-Ph-	2-CI-Ph-	2-CHPh-	2-CI-Ph-	2-CHP1+	2-C)-P1-	2-CH2-	2-CI-P1	2-0-9%	2-CF₽	2-CI-Ph-	2-Q-P#	2-Q-Ph	2-Q-₽¥	2-CI-Ph-	2-CI-Ph-	2-CI-Ph-	2-CI-Ph-	2-CI-₽₹	2-CI-PIT	2-CI-Ph	2-CI-PIT	2-CI-Ph-	R_	6
±	±	±	±	÷	÷	Ŧ	Ŧ	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	±	±	±	±	±	±	况	
±	±	±	±	±	±	±	÷	÷	÷	÷	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	뀒	(11)
5	ģ	Ş	5	ģ	Ş	ģ	2	ģ	2	Ş	ģ	ģ	2	ģ	ģ	ģ	2	ģ	ģ	\$	ģ	ģ	72	
孑	₹	₹	₹	₽	₹	\$	7	₹	₹	쿠	ş	₹	쿠	7	7	P	₹	₹	₹	₹	₹	Př	72	
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	단,02,1	CH2CO2Et	-CH <sub>2</sub> CN	3-Thienyl-	2-Thlenyl-	3-Furyl-	2-Furyl-	4-Pyridy+	3-Pyridyl-	2-Pyridyl-	3	Cyclohexyl-	Cyclopentyl-	G.	뮻	T 00	į	7	, t.	¥	75	
ı																								特別平10-7658

【摄48】

ģ

0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	٥	>
3-CL-Ph-	3-CI-Ph-	3-CI-Ph-	3-Q-P}-	3-CI-Ph	3-CI-P#	3-CI-Ph-	3-CL-Ph-	3-CI-Ph-	3-CI-Ph-	3-CI-Ph-	3-CI-Pħ-	3-CI-Ph-	3-CI-Ph-	3-CI-Ph-	3-CI-Ph-	3-CI-Ph-	3-CI-Ph	3-CI-Ph	3-CI-Ph-	3-CI-PI-	20,
±	÷	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	±	±	±	÷	÷	±	콗,
÷	±	±	¥	±	÷	±	±	±	±	±	Ŧ	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	2.
Ş	Ş	2	ģ	Ş	\$	ģ	ģ	ģ	Ş	\$	Ş	Ş	δ	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	77.
	P																				
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	CH <sub>2</sub> CN	3-Thlenyl-	2-Thlenyl-	3-Furyl-	2-Furyl-	4-Pyridyl-	3-Pyridyl-	2-Pyridyl-	3	Cyclohexyl-	Cyclopentyl-	, gi	ğ	Î ș	T	វិជុ		25.

(72)

特開平10-7658

【要50]

	\$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$	-CN Ph- EtCN Ph- PhCN Ph- PhCN Ph- PhCN Ph- PhCN Ph- CyclopentyCN Ph- 3-PyridyCN Ph- 4-PyridyCN Ph- 4-PyridyCN Ph- (CN-)-20Me -CN Ph- (CN-)-20Me -CN Ph- (CN-)-20Me -CN Ph- (CN-)-20Me -CN Ph- (CN-)-20Me	0 4-Br-PhH -H	O 4-Br-Ph -H -H	O 4-Br-PhH -H	±	÷	0 4-Br-ዖኩ -H -H	÷	±		±		¥	±	0 4-Br-PhH -H	0 4-Br-PhH -H	0 4-Br-PhH -H	±	4-Br-PhH	±	4-Br-Ph-	4-Br-PhH	
--	----------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------	-----------------	---------------	---	---	-----------------	---	---	--	---	--	---	---	---------------	---------------	---------------	---	----------	---	----------	----------	--

(74)

(73)

特開平10-7658

特開平10-7658

(75)
特開平10-7658
(76)

特開平10-7658

0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Þ
4 Ph		4-+Ph																				
±	±	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	±	÷	÷	Ŧ	±	±	÷	£	÷	±	±	₹,
±	Ŧ	±	±	±	÷	±	±	÷	÷	±	±	±	±	±	±	÷	±	±	±	±	±	٦.
\$	2	ģ	ģ	ģ	Ş	9	Š	ģ	ģ	ģ	ģ	ξ	2	Ą	ģ	ģ	Ą	Ą	8	ģ	ģ	7,
子	₹	₹	₽	₽	₽	₹	₹	₹	₹	₹	₹	₹	₹	₹	₹	₹	₽	₹	₹	₽	7	₹.
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	ф <u>ф</u>															Ę.	X P	70

R<sup>6</sup>

We
EtPpPpBuCyclopantyCyclobacyPp2-Pyridy4-Pyridy4-Pyridy4-Pyridy2-Fury3-Thieny2-Thieny3-Thieny3-ThienyCH<sub>2</sub>CN
CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et
-(CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>H
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe

[0028]

[表51]

[表52]

(77)

<b>&gt;</b>	<b>~</b> _	72	<b>~</b>	찟	₹,	ಸ್ತ್ರ
ا،	2-Naphthyl-	±	±	ģ	₽	Me-
0	2-Naphthyl-	÷	±	ģ	₹	Ę
0	2-Naphthyl-	÷	±	ģ	₹	, p
0	2-Naphthyl-	Ŧ	±	ģ	₹	Ą
0	2-Naphthyl-	±	±	Ş	₹	ğ
0	2-Naphthyl-	±	±	ģ	ş	Bu-
0	2-Naphthyl-	±	±	ģ	子	Cyclopentyl-
0	2-Naphthyl-	±	±	ģ	₽	Cyclohexyt
0	2-Naphthyl-	÷	±	ģ	₹	P <sub>P</sub>
0	2-Naphthyl-	±	÷	ģ	₹	2-Pyridyl-
0	2-Naphthyl-	±	÷	ģ		3-Pyridyi-
0	2-Naphthyl-	±	÷	\$		4-Pyridy+
0	2-Naphthyl-	¥	±	9	₽	2-Furyl-
0	2-Naphthyf-	±	±	ģ		3-Fury+
0	2-Naphthyl-	±	±	ģ	₽	2-Thienyl-
0	2-Naphthyl-	±	±	ģ		3-Thienyl-
0	2-Naphthyl-	÷	±	ያ	₹	-CH <sub>2</sub> CN
0	2-Naphthyf-	±	Ŧ	Ą	₽	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et
0	2-Naphthyl-	¥	±	\$	₹	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
0	2-Naphthyl-	±	ŧ	2	₹	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ОН
0	2-Naphthyl-	±	±	ķ	₹	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe
0	2-Naphthyl-	±	÷	2	₽	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>

RS Re
The Manager And Manager
The Et.
The Et.
The Property of the Property of

【要54】

(79)

俄里

(80)

特開平10-7658

n R

0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	٥.	0	×
4-HQ-P	4-HO-Ph-	4+IO-Ph	4-HQ-P1~	4-HO-Ph-	4HO-Pħ	4-HO-P1	4-HO-Pt-	4HOP?	4HO-Ph	4HQ-P1	4-HO-Ph-	4HO-PI	4-HO-Ph-	4-HO-Ph-	4-HO-Ph-	4-HO-P3-	4-HO-Ph-	4-HO-Ph	4-HO-Ph	. 4-HO-Ph-	4-HO-Ph-	æ_
±	÷	±	÷	±	÷	±	±	±	±	±	÷	±	±	±	±	±	÷	±	÷	Ŧ	±	₹,
±	±	±	±	±	÷	÷	±	±	±	Ŧ	±	±	¥	÷	÷	±	Ŧ	±	±	±	±	2.
ģ	Ş	ģ	Ş	ş	ģ	ģ	Ş	Ş	ģ	δ	Ş	Š	Ş	2	Ş	Ş	Ş	Ą	ģ	ģ	ģ	22.
₽	77	₹	₽	₽		₽	₽	₹	₽	ş	字	身	7	₹	₹	₽	₹	₽	₽	7	₹	₽,
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	-CH2CO2Et	· 다.	3-Thienyl-	2-Thlenyl-	3-Furyt-	2-Furyl-	4-Pyridyi-	3-Pyridyl-	2-Pyridy+	₹	Cyclohexyl-	Cyclopentyl-	ģ	Bu-	<b>*</b>	ż	Ţ	ř	26

R1
4-H4600C-Ph

【表56】

8

4-NEO-Ph4-NEO-Ph4-NEO-Ph4-NEO-Ph4-NEO-Ph4-NEO-Ph4-NEO-Ph4-NEO-Ph4-NEO-Ph4-NEO-Ph4-NEO-Ph4-NEO-Ph4-NEO-Ph4-NEO-Ph4-NEO-Ph4-NEO-Ph4-NEO-Ph4-NEO-Ph4-NEO-Ph4-NEO-Ph-R<sup>6</sup>
EtPpPpPyCydopentylCydopentylCydopentylCydopentylCydohesylPp2-Pyridyl4-Pyridyl4-Pyridyl3-Furyl3-Furyl3-Furyl3-Furyl3-Furyl3-FurylCH<sub>2</sub>CN<sub>2</sub>CN
CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe

R<sup>6</sup>

Me
EtP7P9P8VelopentyCyclohexylCyclohexylPhZ-Pyridyl3-Pyridyl3-FurylZ-Furyl3-FurylZ-Thianyl3-Thianyl3-Thianyl-

[费58]

-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>

特開平10-7658

(82)

鴩	
8	

(83)

特開平10-7658

· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	R1 4+10CH <sub>2</sub> -Ph	+++++++++++++	* * * * * * * * * * * * * * * * * *	\$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$	P P P P P P P P P P P P P P P P P P P	Re R
	4+10CH <sub>2</sub> -Ph 4+10CH <sub>2</sub> -Ph 4+10CH <sub>2</sub> -Ph 4+10CH <sub>2</sub> -Ph	± ± ± ± :	* * * * :	2222		Bu- Su- Syclopenty
00	4-HOCH <sub>2</sub> -Ph-	± ±	± ±	ቅ ቅ		Cyctohexyl- Ph-
0	4-HOCH <sub>2</sub> -Ph-	±	±	Ą		2-Pyridyl-
0	4-HOCH <sub>2</sub> -Ph-	±	±	Ş		3-Pyridyt-
0	4-HOCH <sub>2</sub> -Ph-	±	±	ģ		4-Pyridyi-
0	4-HOCH2-Ph-	±	±	ģ		2-Furyl-
0	4-HOCH2-Ph-	±	±	2		3-Furyt
	4-HOCH <sub>2</sub> -Ph	t ±	± ±	įδ		2-Thienyl-
0 (	4HOCH <sub>2</sub> -Ph-	÷	±	ģ		-CH <sub>2</sub> CN
0	4-HOCH <sub>2</sub> -Ph-	±	±	ģ	₽	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et
0	4-HOCH2-Ph-	÷	¥	ģ	₽	-CH2CO2H
0	4-HOCH <sub>2</sub> -Ph-	±	÷	ģ	₹	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH
0	4-HOCH <sub>2</sub> -Ph-	±	±	Ş	₽	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 0Me
0	4-HOCH <sub>2</sub> -Ph-	±	±	ģ	₹	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>

【费60】

[表59]

1			ľ	
	ć	,		

0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	٥.	0	0	0	o	0	0	0	0	0	0	0	×
4-H2N-Ph-	4-H <sub>2</sub> N-Ph-	4-H <sub>2</sub> N-Ph-	4-H2N-Ph-	4-H <sub>2</sub> N-Ph-	4-H <sub>2</sub> N-Ph	4-H <sub>2</sub> N-Ph-	4-H2N-P1+	4-H <sub>2</sub> N-Ph-	4-H <sub>2</sub> N-Ph-	4-H <sub>2</sub> N-Ph-	4-H <sub>2</sub> N-Ph-	4-H <sub>2</sub> N-P1~	4-H <sub>2</sub> N-P:~	4H2N-P7	4-H <sub>2</sub> N-Ph	찐						
±	±	±	±	±	÷	±	±	±	÷	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	₹2,
±	±	±	±	Ŧ	±	±	±	± ·	±	±	±	±	±	±	÷	±	±	±	±	±	±	76
Ş	ģ	Ş	Ş	ģ	Ş	ģ	Ş	ģ	Ş	ģ	ģ	ģ	Ş	ģ	ģ	Ş	ģ	ģ	ģ	ģ	Ş	73.
₽	₹	₹	7	무	₹	₹	₹	₹	₽	₹	₹	₹	₽	₽	₹	7	₹	₹	₹	₹	₹	2,
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	-CH <sub>2</sub> CN	3-Thienyl-	2-Thlenyl-	3-Furyl-	2-Furyl-	4-Pyridyl-	3-Pyridyl-	2-Pyridyl-	₹	Cyclohexyl-	Cyclopentyl-	g <sub>r</sub> -	호	ż	P	÷.	¥	R

特開平10-7658

(84)

	* 空間 10   7658		

(85)

۰ ,	0	O	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4-NC-P7	4-NC-Ph	4-NC-Ph	4-NC-PA-	4-NC-Ph-	4-NC-Ph-	4-NC-Ph-	4-NC-Ph-	4-NC-Ph-	4-NC-Ph-	4-NC-Ph-	4-NC-Ph	4-NC-Ph-	4-NC-Ph-	4-NC-Ph-	4-NC-Ph-	4-NC-Ph	4-NC-Pi	4-NC-PT	4-NC-Ph-	4-NC-Ph	4NO-PT
±	±	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	±	±	±	±	Ŧ	±	÷	±	±	÷	±
±	±	Ŧ	±	±	÷	±	±	±	±	±	ż	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	±
호	ż	ģ	Ş	ģ	ģ	ģ	δ	ģ	Ş	ģ	Ş	ģ	Ą	4	\$	Ş	ģ	Ş	ģ	ģ	ģ
₽	₹	₹	₽	₽	₹	₹	字	₽	₽	₹	₽	7	₹	₽	₹	P	矛	₽	₽	₹	₹
¥ .	Ęţ-	797	Ą	8,	90-	Cyclopentyl-	Cyclohexyl-	₹	2-Pyridyl-	3-Pyridyl-	4-Pyridyl-	2-Furyl-	3-Furyt-	2-Thlenyl-	3-Thierryl-	-CH <sub>2</sub> CN	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>

R1
402NPh

CyclopentyłCycloheryłph2-Pyridył4-Pyridył4-Pyridył2-Furył2-Furył2-Thierył2-Thierył3-HuryłCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et
CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et
CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et
(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>ON6
(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>ON6

[表62]

[0029]

(86)

特開平10-7658

				【	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	₽	Ş	±	±	4-H <sub>2</sub> NCO-Ph-	0
					-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	₹	δ	±	±	4-H <sub>2</sub> NCO-Ph-	0
±	±	4-"BUNHCO-Ph-	0		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	₹	Ş	±	±	4-H <sub>2</sub> NCO-Ph-	0
Ŧ	±	4-"BuNHCO-Ph-	0		-CH2CO2H	₹	ģ	Ŧ	±	4-H2NCO-Ph-	0
±	±	4-"BuNHCO-Ph-	0		-CH2CO2Et	7	ģ	±	±	4-H2NOO-Ph-	0
±	±	4-"BuNHCO-Ph-	0		-CH <sub>2</sub> CN	₹	Ş	±	Ŧ	4-H2NOO-Ph-	0
±	Ŧ	4-"BUNHCO-Ph-	0		3-Thlenyl-	₹	ģ	±	±	4-H2NCO-Ph-	ο.
±	±	4-"BUNHOO-Ph-	0		2-Thienyl-	₹	2	±	±	4-H2NCO-Ph-	0
±	±	4-"BuNHCO-Ph-	0		3-Furyl-	₹	ģ	±	±	4-H <sub>2</sub> NCO-Ph-	0
±	±	4-"BuNHCO-Ph-	0		2-Furyt-	₹	2	÷	±	4-H2NCO-Ph-	0
±	±	4-"BuNHCO-Ph-	0		4-Pyridyl-	₹	Ş	±	±	4-H2NCO-Ph-	0
± :	± :	4-8uNHCO-Ph	0 (		3-Pyridyl-	₹	ģ	±	±	4-H <sub>2</sub> NCO-Ph-	0
<u>+</u> :	<b>k</b> :	4-BuNHCO-Ph-	<b>.</b>		2-Pyridyi-	P	Ş	Ŧ	±	4-H2NCO-Ph	0
E ±	t i	4 BUNHULPH			₹	₽	Ş	÷	±	4-H <sub>2</sub> NCO-Ph-	0
: ±	±	4-"BuNHCO-Ph-	0		Cyclohexyl-	₹	Ş	±	±	4-H2NCO-Ph-	0
±	÷	4-"BUNHCO-Ph-	0		Cyclopentyl-	₹	Ş	±	±	4-H2NCO-Ph-	0
±	±	4-*BuNHCO-Ph-	0		8u-	₽	ģ	±	±	4-H2NCO-Ph-	0
±	±	4-"BUNHCO-Ph-	0		B	₹	Ş	±	Ŧ	4-H2NCO-Ph-	0
±	±	4-"BuNHCO-Ph-	0	-	, ż	3	2	±	±	4-H2NOO-Ph-	0
±	±	4-"BUNHCO-Ph-	0		7	7	2	±	Ŧ	4-H <sub>2</sub> NCO-Ph-	0
±	±	4-"BUNHCO-Ph-	0		, "	₹	ģ	±	±	4-H <sub>2</sub> NCO-Ph-	0
÷:	÷	4-"BUNHOO-Ph-	0 (		3	į	ģ	÷	±	4-H <sub>2</sub> NCO-Ph-	0
±	÷	4-"BUNHCO-Ph-	-	•		2	<u>,</u>	٠	:	2	,
₽3	<b>7</b> 2	R	>		Z <sub>0</sub>	ሚ	7,	7 <u>.</u>	₹.	»,	<b>&gt;</b>
									•		
		<b>18</b> 83	ga							**	***
3					3			6/			
(S)				<b>特開平10−7658</b>	Ť.			/F 9/			

R<sup>6</sup>

NeEtPyPyPyPyPyPyPyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopenty-

特別平10-7658

'n	H
¢	D
•	Л
٠	_

0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	A
PhCH <sub>2</sub> -	PhOH <sub>2</sub> -	라 당-	PhO42-	PACH <sub>2</sub> -	PhOH <sub>2</sub> -	PECH <sub>2</sub> -	PhO4~	PhO+2-	PhCH <sub>2</sub> -	PhCH <sub>2</sub> -	PhCH <sub>2</sub> -	PhCH <sub>2</sub> -	PhCH <sub>2</sub> -	PhCH <sub>2</sub> -	<b>%CH2</b> -	PECH2-	원C서 <sub>2</sub> -	PLCH <sub>2</sub> -	PLCH <sub>2</sub> -	₽.CH <sub>2</sub> -	PLCH <sub>2</sub> -	RJ.
÷	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	±	±	±	₹.
÷	Ŧ	±	±	Ŧ	±	±	±	±	±	Ŧ	±	±	±	÷	±	±	±	±	±	±	±	72
Ż	Ş	Ş	ģ	ģ	Ą	ģ	Ş	ģ	ģ	Ş	ģ	\$	ģ	ģ	ያ	ģ	ያ	ģ	Ş	2	Ş	7.
₹	₽	₽	7	₹	₹	₹	7	₹	₹	3	₹	₹	₹	₹	₽	₹	₹	₽	₹	₽	₹	25.
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NM <sub>B2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-сн <sub>2</sub> со <sub>2</sub> н	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	-CH <sub>2</sub> CN	3-Thienyl-	2-Thienyl-	3-Fury-	2-Furyl-	4-Pyridyl-	3-Pyridyl-	2-Pyridyl-	₹	Cyclohexyl-	Cyclopentyl-	B.	<b>"</b> 84-	ş	30.	ņ	<u>⊀</u>	굖
	₽₹		± ± ± QN PF .	± ± ± ± Q Q P .	± ± ± ± ± ± ± ± ± ½ ½ ½ ½ ½ ¾ ¾ ¾ ¾ ¾	± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ±	± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ±	± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ±	± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ±	± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ±	± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ±								PhCh2	PhOis	± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ±	PhOte

【表66】

-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe	₹	ዕ	±	÷	PLCH2-	0
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	₹	ģ	÷	÷	PhCH <sub>2</sub> -	0
Ġ	₹	ģ	÷	±	PhCH <sub>2</sub> -	0
숲	₹	ģ	÷	±	PhCH <sub>2</sub> -	0
₹ 2	₹	Ş	±	±	PhCH <sub>2</sub> -	0
쇼	₹	Ş	÷	±	PhCH <sub>2</sub> -	0
3-TH	7	Ş	Ŧ	±	PhCH <sub>2</sub> -	0
2-Th	₹	Ş	±	±	PhCH <sub>2</sub> -	0
3-fur	₽	ģ	÷	÷	PhCH <sub>2</sub> -	0
2-Fur	₽	δ	±	±	PhCH <sub>2</sub> -	0
4	₹	Ş	±	±	PhOH <sub>2</sub> -	0
3-24	₹	Ş	±	±	PhOH <sub>2</sub> -	0
2-5/1	₹	2	±	±	라() 2-	0
	₽	Ż	÷	±	PhCH <sub>2</sub> -	0
Cyclo	P	ģ	±	±	PhCH <sub>2</sub> -	0
Cyclo	₹	δ	±	±	PhCH <sub>2</sub> -	0
Ę	₹	ģ	±	÷	PhCH <sub>2</sub> -	0
	₹	Ş	±	±	PhCH <sub>2</sub> -	0
	₹	ģ	±	±	FICH <sub>2</sub> -	0
	₹	ģ	±	±	PhCH <sub>2</sub> -	0
	₹	ģ	÷	±	PhCH <sub>2</sub> -	0
	₹	Ş	±	±	PhCH <sub>2</sub> -	0
	7	77	7	ې	7	>

8

地空

(89)

特開平10-7658

特開平10-7658

(90)

(91)

0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	٥	>
Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclchexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclahexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	진
±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	÷	÷	Ŧ	±	±	÷	±	±	±	₹,
±	±	±	±	÷	±	÷	÷	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	₽3
1300 CO	-COOEt	-COOEt	-COOEt	-C00Et	-COOEt	-COOEt	-COOEt	-COOEt	-COOEt	-COOEt	-COOEt	-COOEt	-COOEt	C00Et	COOEt	COOEt	COOEt	-000Et	COOEt	COOEt	COOEt	7,
₹	₽	₽	₹	₹	₹	₹	Ŗ	₹	₽	₽	₽	₹	Ŗ	P	₹	7	ş	₽	₹	ş	ş	₽,
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	-CH2CO2Et	-CH <sub>2</sub> CN	3-Thlenyl-	2-Thlenyl-	3-Furyl-	2-Furyl-	4 Pyridyi	3-Pyridyi-	2-Pyridy4-	· ·	Cyclohexyl-	Cyclopentyl-	Ę	Ę	į	- <del></del>	° #	Z CP	26

- COORT - COOR 골 ヲ ヲ ヲ ヲ ヲ ヲ ヲ ヲ ヲ ヲ ヲ ヲ ヲ ヲ ヲ ヲ 

[表68]

(93)

特開平10-7658

>	0	0	٥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	٥	>
2-Ma-Dh	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Ma-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	P.
±	±	±	±	±	±	±	±	±	Ŧ	±	Ŧ	÷	±	±	±	±	±	÷	±	±	±	₹,
±	÷	±	÷	±	÷	±	±	±	±	±	±	Ŧ	÷	±	±	±	±	±	±	±	±	72.
60E	-COOEt	-COOEt	-COOEt	-COOEt	-COOEt	-COOEt	-C00Et	-COOEt	-COOEt	-COOEt	-COOEt	-COOEt	-COOEt	-C00Et	COOEt	-C00Et	-COOEt	-COOEt	COOEt	-COOEt	-COOEt	7.
₹	₽	P	₽	₹	₹	₹	¥	₹	₹	₹	₹	₹	₹	₹	₹	₹	₹	₹	₹	₹	₽	₹
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	-CH2CO2Et	-GH₂CN	3-Thienyl-	2-Thienyl-	3-Furyt-	2-Furyt-	4-Pyridyl-	3-Pyridyl	2-Pyridyl-	. ₽	Cyclohexyl-	Cyclopentyl-	Ę	Ę	ģ	7	, <u>t</u>	¥	70

- COORT - COOR R<sup>6</sup>

Kere

Kere

Kere

Pare

Pare

Pare

CyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyCyclopentyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-PyridyA-Pyridy

【费70】

(95)
特開平10-7658

烘 73

,	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	٥	➤
4-Ma-Ph	4-Me-Pi	4 Me Pit	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph	4-Me-Ph	4-Me-Ph	4-Me-Ph-	4-Me-Ph	4-Me-Ph	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	P.
÷	±	±	¥	±	Ŧ	÷	÷	±	±	±	±	±	±	÷	±	±	÷	±	±	÷	±	72,
±	Ŧ	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	7.
COOE	-C00Et	-COOEt	-C00Et	-COOEt	-COOEt	COOEt	-COOEt	-COOEt	-COOEt	-COOEt	-COOEt	-COOEt	-COOEt	-COOEt	-COOEt	-C00Et	-COOEt	COOEt	-COOEt	-COOEt	-COOEt	77
₽	₽	₽	골	₹	₹	₹		₹					₹	亨			₹				₽	ı
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	-CH <sub>2</sub> CN	3-Thienyl-	2-Thienyl-	3-Furyl-	2-Furyt	4-Pyridyt-	3-Pyridyl-	2-Pyridyl-	7	Cyclohexyl-	Cyclopentyl-	, F	Ę	<sup>2</sup> 3	F 7	ţ	<u> </u>	7

COORT COORT

3-Furyl2-Thierryl3-Thierryl3-ThierrylCH<sub>2</sub>CN
CH<sub>2</sub>CN
CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et
CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et
CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H
(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH
(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe
(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe

【衷72】

[0030]

[费71]

特開平10-7658

(96)

(97)

炒 72

0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>o</b> ,	0	0	0	0	0	o	0	0		>
3-CI-Ph-	3-CI-PA	3-CFP7	3-CI-Ph-	3-CI-Ph~	3-CHPh-	3-CF₽	3-CI-Ph-	3-Q-Ph-	3-Q-PA	3-CLPh	3-CLPh-	3-C!-Ph-	3-CI-Ph-	3-CI-Ph-	3-CI-Ph-	3-CI-Ph	3-CI-Ph-	3-CI-Ph-	3-CLPh	3-Ct-Ph-	3-CL-Ph-	P.,
±	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	±	±	±	±	÷	¥	±	±	±	±	±	÷	<b>ኤ</b>
±	÷	±	±	±	<del>+</del>	÷	±	±	±	÷	±	±	÷	±	±	Ŧ	±	±	±	±	±	2
-COOEt	-COOEt	-COOEt	-cooet	-cooet	COOEt	COOEt	-COOEt	-COOEt	-COOEt	COOEt	-COOEt	,00et	COOEt	COOEt	-COOEt	COOEt	COOEt	COOEt	-COOEt	COOEt	-COOEt	73
₽	₹	. <del>3</del>	₹	₽	₽	₽	₹	7	₹	₹	₹	₹	7	₹	₹	P	3	7	7	3	3 3	~.
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> UH	-CH2CO2H	-CH2CO2Et	-CH <sub>2</sub> CN	3-Thlenyi-	2-Thienyi-	3-Furyi-	2-Furyl-	4-Pyridyt-	3-Pyridyi-	2-Pyridyi-	· - <del>-</del>	Cyclohexyi-	Cyclopentyi-	Ę	· F	j	F 7	7 7	7 4	200

【扱74】

(99)

特開平10-7658

R 4000 H Cyclopentyl-Cyclohayd-Ph-2-Pyridyl-3-Pyridyl-2-Furyl-3-Furyl-3-Furyl-2-Thienyl-2-Thienyl-2-Thienyl-2-Thienyl-CH<sub>2</sub>Ou<sub>2</sub>Ei -CH<sub>2</sub>Ou<sub>2</sub>Ei -CH<sub>2</sub>Ou<sub>2</sub>Ei -CH<sub>2</sub>Ou<sub>2</sub>H -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>ON--(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>ON--(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>ON-

- COOER - COOE

2-Thienyl-3-Thienyl--OH<sub>2</sub>CN -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et -OH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OHe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>

【表76]

ģ	þ
•	J
•	J

>	20_	₽,	7.	73	2	R
٩	Cyclohexyl-	÷	±	<del>1</del> 005	₹	М е•
0	Cyclohexyl-	÷	±	호 영	₹	Ę,
0	Cyclohexyl-	÷	±	-COOH	₹	ş
0	Cyclohexyl-	±	±	<del>6</del> 05	₹	ż.
0	Cyclohexy+	±	±	ģ	P	"Bu-
0	Cyclohexyl-	±	÷	<del>5</del>	₹	ğ.
0	Cyclohexyl-	±	±	<del>5</del>	₹	Cyclopentyl-
0	Cyclohexyl-	Ŧ	±	₩ 9	₹	Cyclohexyl-
0	Cyclohexyl-	±	±	÷	¥	7
0	Cyclohexy	±	±	₹00±	₹	2-Pyridyl-
0	Cyclohexyl-	±	±	<del>,</del>	₽	3-Pyridyl-
0	Cyclohexyl-	÷	±	-C00±	₽	4-Pyridyl-
0	Cyclohexyl-	±	±	₹ 609	₹	2-Furyt-
0	Cyclohexyl-	Ŧ	±	Н СОЭН	₹	3-Furyt-
0	Cyclohexyl-	Ŧ	Ŧ	H005	₹	2-Thienyl-
0	Cyclohexyl-	±	±	-COOH	₹	3-Thienyl-
0	Cyclohexyl-	±	±	-C00H	₹	-CH <sub>2</sub> CN
0	Cyclohexyl-	±	Ŧ	-C004	₹	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et
0	Cyclohexyl-	Ŧ	±	H000H	₹	H <sup>2</sup> CO <sup>2</sup> H
0	Cyclohexyl-	±	±	-C00H	₹	+0 <sup>2</sup> (2H2)
0	Cyclohexyl-	Ŧ	±	H005	₹	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe
•	Curloband	Ł	÷	<u>+</u>	₹	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>

[费78]

																					0	
•	٥	0	0	o	0																	
ř	₹	₹	₹		₽	₹	₹	₹	₽	₹	₹	7	₹	₹	₹	₹	₹	₹	₹	₹	₹	72,
È	±	±	÷	±	±	±	±	±	±	÷	±	±	±	÷	±	±	±	±	÷	±	±	₹2
Ł	±	±	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	72.
			<del>5</del>																			1
			₹																			
-(CH-)-NMP-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	CH <sub>2</sub> CN	3-Thlenyl-	2-Thierryl-	3-Fury-	2-Furyi-	4-Pyridyl-	3-Pyridyl-	2-Pyridyl-	₹	Cyclohexyl-	Cyclopentyl-	٣	Bu-	P.	η.	÷	Me-	76

(102)

쎂 76

(101)

特開平10-7658

特開平10-7658

2	Ħ
•	J
0	D

-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	₹	-COOH	±	±	2-ta-Ph	0
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	₹	<del>,</del>	±	±	2-Me-Ph-	0
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	₽	<del>C</del> 009	±	±	2-Me-Ph-	0
-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	₹	<del>,</del>	±	±	2-Me-Ph-	0
-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	₹	-COOH	±	±	2-Me-Ph-	0
-CH <sub>2</sub> CN	₹	<del>,</del>	÷	Ŧ	2-Me-Ph-	0
3-Thlenyl-		-COOH	±	±	2-Me-Ph-	0
2-Thienyl-	₹	<del>7</del> 007	±	±	2-Me-Ph-	0
3-Furyt-		-C00H	÷	÷	2-Ma-Ph-	0
2-Funyt-		<del>,</del>	±	±	2-Ma-Ph-	0
4-Pyridyl-		<del>5</del>	±	±	2-Me-Ph-	0
3-Pyridyl-		₹ 6	±	±	2-Ma-Ph-	0
2-Pyridyl-		<del>-</del> 009	±	±	2-Me-Ph-	0
		<u>\$</u>	±	±	2-Ma-9h-	0
Cyclohexyl-		년 승	±	±	2-Me-Ph-	0
Cyclopentyl-		ģ	±	÷	2-Ma-Ph-	0
gu-		<del>6</del>	Ŧ	±	2-Me-Ph-	0
8		÷	±	÷	2-Me-Ph-	0
÷.		<del>2</del> 00	±	±	2-Me-Ph-	0
-14	₹	<del>,</del>	±	±	2-Me-Ph-	0
Ę,		F005	÷	±	2-Me-Ph-	0
Me-	₹	<del>,</del>	±	±	2-Me-Ph-	٥
Ą	7,	73	2	7,	æ,	٨

[後80]

>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	oʻ	0	0	0	0	0	0	0	0	>
2 110 06	3-Me-Ph-	3-Me-Ph	3-Me-Ph-	3-Me-Ph	3-Me-Ph-	3-Me-Ph-	3-Me-Ph-	3-Me-Ph-	3-Me-Ph-	3-Me-P7	3-Me-Ph-	3-Me-Ph	3-Me-Ph-	3-Me-Ph-	3-Me-Ph-	3-Me-Ph-	3-Me-Ph-	3-Me-Ph-	3-Me-Ph-	3-Me-Ph-	3-Me-Ph-	R <sub>1</sub>
Ł	±	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	±	±	÷	±	±	÷	±	±	±	±	±	72,
ŧ	±	±	±	±	÷	¥	÷	±	÷	Ŧ	÷	±	±	±	±	÷	±	±	÷	±	±	₹,
ġ	<del>,</del>	-000H	<del>,</del>	-COOH	-C00H	-COOH	-C00H	<u>승</u>	÷009	<del>,</del>	<del>6</del>	C007	<del>,</del>	-COOH	H000H	H005	-C00H	H005	-COOH	-C00H	COOH	R <sub>1</sub>
7	₹	₹	₹	₽	₹	₽	₹	₹	₹	₽	₹	₽	₽	₹	₽	₹	ş	₹	₹	₹	₹	₹.
-(CH <sub>1</sub> ),NMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	-CH2CO2Et	-CH <sub>2</sub> CN	3-Thierryl-	2-Thienyl-	3-Furyl-	2-Furyt-	4-Pyridy+	3-Pyridyt-	2-Pyridyl-	₹	Cyclohexyl-	Cyclopentyl-	gų.	"Bu-	ż	Ą	, th	š	R.

79

费 78

(103)

特開平10-7658

(104)

特開平10-7658 '

(105)
特開平10-7658
(106)

\$P 数

\$**\*** 88

0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		Þ
2-7-0-2	2-ር-₽₹	2-CI-Ph-	2-Q-Ph	2-CI-PI	2-CI-Ph-	2-CI-Ph-	2-CI-Ph-	2-CI-Ph-	2-CI-Ph-	2-CJ-Ph-	2-CJ-Ph-	2-CJ-Ph-	2-CI-Ph-	2-Cl-Ph-	2-CI-PI-	2-Cl-Ph-	2-Cl-Ph-	Z-Cl-Ph-	2-CHPh	2-01-91-	2-CI-Ph-	찌
÷	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	⁄ሚ
±	±	÷	±	±	÷	±	÷	±	÷	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	₽,
ģ	<del>1</del> 005	-СООН	-609 -609	-C00H	F005	₩ 2004	<del>1</del> 004	<del>-</del> C00 <del>1</del>	<del>,</del>	₽ 6	<del>6</del> 09	<del>C</del> 00H	H003	ġ	<del>5</del> 00	<del>.</del>	<del>6</del>	<del>С</del> 00Э	F005	COOH	-00 <u>-</u>	73.
₹	₽	₹	₹	₹	ş	P	₹	ş	₽	₽	₹	₹		₹		₹	₹	₹	₹	₹	•	7.
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	H2CO2H	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	CH <sub>2</sub> CN	3-Thierryl-	2-Thlenyl-	3-Furyl-	2-Furyt-	4-Pyridyl-	3-Pyridyl-	2-Pyridyl-	₹	Cyclohexyl-	Cyclopentyl-	ğ	ğ	Ą	-14	' #	M P	73,

[费81]

[0031]

[表82]

特関平10-7658

湖
œ
ယ
1

-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	₹	H005	±	±	3-CI-Ph-	0
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	₹	년 승	±	±	3-Q-P}	0
HO <sub>2</sub> (2HD)-	₽	H007	±	±	3-0-27	0
-сн <sub>2</sub> со <sub>2</sub> н	₹.	НООЭ СОЭ	±	±	3-CI-PA-	0
-CH2CO2Et	₹	<del>С</del> 00Н	±	±	3-Q-P≱*	0
-CH <sub>2</sub> CN	₹	COOH	±	±	3-Q-P}	0
3-Thienyl-	₹	<del>,</del>	Ŧ	±	3-C1-P1-	0
2-Thlenyl-	₹	₽ 0	Ŧ	±	3-CI-P#	0
3-Furyt	₹	₹ 60 9	±	±	3-0-2	0
2-Furyl-	₹	8	±	±	3-Q-Ph-	0
4-Pyridyl-	₹	₽ 8	±	÷	3-Q-Ph-	0
3-Pyridyl-	ş	£	±	±	3-Q-P	0
2-Pyridyl-	₹	<del>5</del>	±	±	3-Q-P	0
카	₹	<del>5</del>	±	±	3-01-27	o
Cyclohexyi-	7	<del>1</del> 007	Ŧ	±	3-Q <del>+P</del> *	0
Cyclopentyl-	₹	COOH	±	±	3-CI-P1+	0
-ug	₹	<del>6</del>	±	±	3-CI-P1-	0
B	₹	-C00H	±	±	3-C-P#	0
Ą	₹	-COOH	±	±	3-CP-	0
P	₹	ģ	±.	±	3-CI-PI	0
Ē.	₹	<del>1</del> 00+	±	±	3-C+P#	0
Me-	₹	<del>1</del> 005	±	Ŧ	3-CI-Ph	0
R.	₹,	٦,	₹.	₽,	20,	>

																				- 1	ĺ	
4 CL P.	4-CI-Ph-	4-CLP7~	4-Q-Ph-	4-CI-Ph-	4-CI-Ph-	4-CI-Ph-	4-CI-Ph-	4-CI-Ph	4-Q-Ph	4-CI-Ph-	4-Q-P-	4-01-67-7	4-01-27	4-CI-Ph-	4-C+P5-	4-CI-P17	4-0-2	4-CFP7	4-CI-Ph-	4-CI-Ph-	찡	
±	Ŧ	±	±	ż	±	¥	±	±	±	±	±	±	÷	±	±	±	±	±	±	±	ጼ	
±	±	±	±	±	÷	±	±	±	÷	÷	±	±	÷	±	±	±	±	±	ż	±	₽.	
₩ 8	<del>6</del>	<del>1</del> 000	<del>,</del>	£005	-C00H	-COOH	-C00H	-C00H	F005	НООЭ	<del>,</del>	Ģ	<del>5</del>	¥	<del>1</del> 004	H000H	COOM	H007	-C00H	COOH	찟	
₹	₹	₹	₽	₽	₹	₹	₹	₹	₹	₹.	₹	₹	₹	₹	₹	₹	₽	₹	₹	₹	<b>7</b> 2.	
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-CH₂CO₂H	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	-CH <sub>2</sub> CN	3-Thienyl-	2-Thienyl-	3-Furyl-	2-fury+	4-Pyridy1-	3-Pyrldyl-	2-Pyridyl-	₹	Cyclohexyl-	Cyclopentyl-	80-	Bu-	P.	ģ	Ę.	Me-	R.	

郑 82

(107)

特開平10-7658

(108)

特開平10-7658

【表84】

(109)

0	0	0	Ο.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	>
<b>X</b>	M.	Ne.	<b>™</b>	¥.	¥e-	¥e-	š	¥6.	¥.	<u>«</u>	š	Me-	š	X.	Ne-	Me-	¥	×	<u>«</u>	<u>*</u>	š	PJ.
±	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	±	±	±	±	±	÷	÷	±	±	±	±	±	R2
÷	÷	±	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	±	÷	÷	±	±	¥	÷	÷	±	±	₽,
Ne-	¥e.	Χe-	Me.	Ne-	Me-	X.	¥.	ğ	Me∙	Ķ	Z P	K.	X P	¥.	X P	<u>*</u>	<u>*</u>	<u>«</u>	<b>₩</b>	<u>«</u>	X.	P.
ş	₹	무		₽	₹	₹	39	₽	₽	₹	₽	身	₹	₽	₽	₽	₹	₹	7	₹	7	₽,
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>				-CH2CO2Et																		

R<sup>6</sup>

The Meters of Property o

[表86]

(33)

-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	₹	<u>«</u>	±	±	2-Me-Ph-	0
· -(СН <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ОМв	₽	¥	±	±	2-Me-Ph-	0
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	₽	M.	±	÷	2-Me-Ph-	o
-CH2CO2H	₽	<u>¥</u>	±	±	. 2-Me-Ph-	0
-CH2CO2Et	₽	Me	±	±	2-Me-Ph-	0
Δ	₽	¥.	÷	Ŧ	2-Me-Ph-	0
Ψ	₽	<u>K</u>	±	±	2-Me-Ph-	0
	₽	ĕ	±	Ŧ	2-Me-Ph-	0
	₽	¥	±	±	2-Me-Ph-	0
	₹	ě	÷	±	2-Ma-Ph-	0
4	₹	ř	±	±	2-Me-Ph-	0
ųμ	₽	<u> </u>	±	±	2-Me-Ph-	0
2-5	₽	¥	±	±	2-Me-Ph-	0
	₹	X e	÷	±	2-Me-Ph-	0
Š	₽	ě	±	±	2-Me-Ph-	0
Ş	₽	Š	±	±	2-Me-Ph-	0
	₹.	ş	Ŧ	±	2-Me-Ph-	0
	₹	š	±	±	2-Me-Ph-	0
	₽	<u>*</u>	±	±	2-Me-Ph-	0
	₽	¥	Ŧ	±	2-Me-Ph-	0
	7	¥	±	±	2-M6-Ph-	0
Me	₹	š	÷	±	2-Me-Ph-	0
	7	7	77	7,	ρ,	>

[表88]

【表89】

[费90]

2-CI-Ph	2-CI-Ph-	2-CI-Ph-	2-CI-Ph	2-CI-Ph-	2-CI-Ph-	2-Ci-P¥-	2-CPP	2-Q-Ph-	2-CI-Ph	2-G-P\$	2 <b>.</b> ₩	2 <u>0</u> Ph	2-CH2+	2-CHPh	2-CLPA	2-CI-Ph	2-CI-Ph	2-CFP₹	2-CPP	2-Q-₽1	2-CI-Ph-	찡
±	±	±	±	÷	±	±	÷	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	Ŧ	±	₽,
±	÷	¥	÷	±	÷	Ŧ	±	±	÷	±	±	±	±	÷	±	±	±	±	±	±	±	₽,
ř	¥ P	X P	¥	¥.	K P	V P	¥	<u>K</u>	¥	<u>*</u>	<u>*</u>	₹ P	¥.	¥e-	¥	Μę	K.	X.	<u>*</u>	K P	K.	7,
₹	₹	₹	₽	₽	₽	₹	₹	₹	₹	₹	₹	₽	₽	ş	무	₽	₹	₹	₹	₹	₹	₹,
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	H2CO2H	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	CH <sub>2</sub> CN	3-Thlenyl-	2-Thienyl-	3-Furyt-	2-Fury+	4-Pyridyt-	3-Pyridy!-	2-Pyridyl-		Cyclohexyl-	Cyclopentyl-	륟	형	ş	, du	ů	Me-	~

特開平10-7658

(114)

(113)

特開平10-7658

特開平10-7658	
(116)	

特開平10-7658

燉 91

(115)

A R¹ R² R³ R⁴ Qs R§ R§

O Me- H H H Cyclohexył MeO Me- H H H Cyclohexył EtO Me- H H H Cyclohexył PrO Me- H H H Cyclohexył Cyclopetył
O Me- H H H Cyclohexył Cyclopetył

0 4-0-Ph + H + Me Ph 4-Pyridy0 4-0-Ph + H + Me Ph 3-Fury0 4-0-Ph + H + Me Ph 3-Fury0 4-0-Ph + H + Me Ph 3-Thiery0 4-0-Ph + H + Me Ph - Ch2CQ-Et
0 4-0-Ph + H + Me Ph - Ch2CQ-H
0 4-0-Ph + H + Me Ph - Ch2CQ-H
0 4-0-Ph + H + Me Ph - Ch2CQ-H
0 4-0-Ph + H + Me Ph - Ch3\_OH
0 4-0-Ph + H + Me Ph - (Ch3)\_OMe
0 4-0-Ph + H + Me Ph - (Ch3)\_OMe

【喪91】

[0032]

【要92】

8

	ı																					
	Me	÷	. <b>'</b> Pr-	å	-Jg	BU-	Cyclopentyl-	Cyclohexyl-	ŧ	2-Pyrldyl-	3-Pyrtdyl-	4-Pyridyl-	2-Furyt-	3-Furyt-	2-Thlenyl-	3-Thienyl-	5.5	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 0H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH2)2NMB2
	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohaxyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexy4-	Cyclohexy4-	Cyclohexy4-	Cyclohexyl-	Cyclohexyf	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexy4-	Cyclohexyl
•~	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
£%	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
R	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
R	Æ	ŧ	ŧ	£	¥	£	Ę.	Æ	Æ	ŧ	Ę	ŧ	£	Æ	ŧ	Ė	Ę	ŧ	ŧ	ŧ	Ė	ŧ
Y	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	٥

[表94]

[表93]

R <sup>6</sup>	Me-	뇺	ģ	É		<u>₩</u>	Cyclopentyl	Cyclohexyl-	£	2-Pyrldyt-	3-Pyridyl-	4-Pyridyl-	2-Furyt	3-Furyt-	2-Thlenyl-	3-Thienyl-	Ćł,	-CH2CO2Et	H <sup>2</sup> CO <sup>2</sup> H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 0Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
Rg	Cyclohexyl-	Cyclohexyt-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexy4-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohaxyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyt-	Cyclohexyl-	Cyclohaxyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyf-	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	Cyclohexyt-
<b>*</b>	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	÷
R³	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ
R²	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ
-8	4-Me-Ph-	4-Me-Ph	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-																		
4	0	0	0	0	0	0	0	,o	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
⋖	0	0	0	0	0	0	٥	0	0	0	o	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Н         Н         Оусіонау         Ру-           Н         Н         Оусіонау         Ру-           Н         Н         Оусіонау         Вы-           Н         Н         Оусіонау         Оусіонау           Н         Оусіонау         Оусіонау           Н         Н         Оусіонау           Н         Н         Оусіонау           Н         Оусіонау         2-Рутіф           Н         Н         Оусіонау           Н         Оусіонау         2-Рутіф           Н         Оусіонау         2-Рутіф           Н         Оусіонау         2-Рітіф		
	-H -H Cyclohexyl- 3-Thlenyl- -H -H CyclohexylCH <sub>2</sub> CN	-H -H CyclohaxylCH <sub>2</sub> CN
.н .н Cyclohavy- 2-Thlany- н н Сyclohavy- 3-Thlany- н н Сyclohavy- Ch <sub>2</sub> CN н н Сyclohavy- Ch <sub>2</sub> CN	-н -н Сускарау- 3-Thieny- -н -н СускараууCh <sub>2</sub> CN -н -н СускараууCh <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	-H -H CyclohexylCH <sub>2</sub> CN -H -H CyclohexylCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et
<ul> <li>н н Сусюрахун 2-Thlanyt</li> <li>н н Сусюрахун 3-Thlanyt</li> <li>н н Сусюрахун С. С.Р., С.N</li> <li>н н Сусюрахун С.Р., С.О.,</li> <li>н н Сусюрахун С.Р., С.О.,</li> </ul>	-H -H Cyclohexyt- 3-Thienyt- -H -H CyclohexytCh <sub>2</sub> CN -H -H CyclohexytCh <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et -H -H CyclohexytCh <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	.н .н Сусіонахуі - Сін <sub>2</sub> ОЛ .н .н Сусіонахуі - Сің <sub>2</sub> Оо <sub>2</sub> є .н .н Сусіонахуі - Сің <sub>2</sub> Оо <sub>2</sub> н
<ul> <li>Н Н Сусюнахун 2-Thlanyf</li> <li>Н Н Сусюнахун 3-Thlanyf</li> <li>Н Н Сусюнахун СльдОх</li> <li>Н Н Сусюнахун СльдОх</li> <li>Н Н Сусюнахун СльдОх</li> <li>Н Н Сусюнахун СльдОх</li> <li>Н Н Сусюнахун (СльдОх)</li> </ul>	-H -H Cyclohavy- 3-Thieny- -H -H CyclohavyCh <sub>2</sub> CN -H -H CyclohavyCh <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et -H -H CyclohavyCh <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H -H -H Cyclohavy(Ch <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	.н .н Сусіонахуї - Сін <sub>2</sub> ОN .н .н Сусіонахуї - Сің <sub>2</sub> Оо <sub>2</sub> Et .н .н Сусіонахуї - Сің <sub>2</sub> Оо <sub>2</sub> H .н .н Сусіонахуї - (Сін <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH
. н . н . Сусіолюхун. 2-Тіліолун н . н . Сусіолюхун. 3-Тіліолун н . н . Сусіолюхун Суц. СО н . н . Сусіолюхун Суц. СО н . н . Сусіолюхун Суц. СО н . н . Сусіолюхун (Суц.) 20 н - н . н . Сусіолюхун (Суц.) 20 н - н . Сусіолюхун (Суц.) 20 н	- H - H Cyclohavy- 3-Thleny- - H - H Cyclohavy Ch <sub>2</sub> ON - H - H Cyclohavy Ch <sub>2</sub> Oo <sub>2</sub> Et - H - H Cyclohavy Ch <sub>2</sub> Oo <sub>2</sub> H - H - H Cyclohavy (Ch <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH - H - H Cyclohavy (Ch <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ONe	.н .н Сусіольаул - Сл <sub>2</sub> СОл .н .н Сусіольаул - Сл <sub>2</sub> СО <sub>2</sub> Et .н .н Сусіольаул - Сл <sub>2</sub> СО <sub>2</sub> H .н .н Сусіольаул - (Сл <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ом .н .н Сусіольаул - (Сл <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ом

2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04% 2.04%

【表96】

特開平10-7658

(121)

8	3
Ħ	¥

												•										
R <sup>6</sup>	Me	ដ់	ģ	Ė	-ng <sub>u</sub> -	-8 -1	Cyclopentyl-	Cyclohexyl-	ŧ	2-Pyridyl-	3-Pyridyl-	4-Pyrldyl-	2-Furyl-	3-funyl-	2-Thlenyl-	3-Thienyl-	OF CN	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	-CH2CO2H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 0H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
R.	-Me-	ģ	Ř	Ā	ş	¥	ᅙ	Ą	¥e-	¥	Ā	훆	₩-	휶		흏	Μe	Ā	Σ	Ķ	Σ	Μe
₽*	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	<del>.</del>	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	÷
R3	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ.	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ
R <sup>2</sup>	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
۳,	Ř	춁	Æ	¥	¥e-	₩	¥	₩	₩.	Μę.	Ř	ě	Ã.	₩e-	₹	₹	¥	¥	Μe	Ā	₩ ₩	Me-
4		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	٥	ŏ

[表98]

Re	Ą.	쑵	ئے	<u>غ</u> .		Bu-	Cyclopentyl-	Cyclohexyl-	Ę	2-Pyrldyl-	3-Pyridyl-	4-Pyridyl-	2-Furyl-	3-Furyt-	2-Thienyl-	3-Thienyl-	-CH <sup>2</sup> CN	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	H2002H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OM <sub>8</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
Rª	Me-	₩e-	ě	¥.	Ř	Ř	Me	Ř	¥.	Ā	Š	We-	We-	ě	Ķ	χ	We	ě	Ā	ě	¥e-	We-
•	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	¥
Z.	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
R <sup>2</sup>	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	÷	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
. <sub>5</sub> 2	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-M9-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-MB-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-
∢	٥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	٥	0	0

[表100]

按 101

4

βĸ	Me-	岀	<u>.</u>	ď.	-18 <sub>-</sub>	-ng	Cyclopentyl-	Cyclohexyl-	Ę	2-Pyrldyt	3-Pyridyl-	4-Pyridyl-	2-Furyl-	3-Furyt-	2-Thienyl-	3-Thiemyt	ሪ ት	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
R.	Me-	Ā	Ā	ž	¥	¥	Ā	후	¥.	Ze.	¥	¥	Ř.	Μ	χ	¥e•	¥	Ā	호	Ā	₩ -	Me-
₽.	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	¥	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
E <sub>A</sub>	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
24	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
~	2-CFP	2-CI-Ph-	2-CI-Ph-	2-CI-Ph	2-CI-Ph	2-CFP	2-CI-Ph	2-C-PF	2-CI-PI	2-CFP	2-CI-Ph	2-CL-Ph	2-CI-Ph	20-PF-	2-CI-Ph	2.C-Ph	2CPP	2-C-Pt-	2 C-Pi	2.C.P.	2-C-Ph	2-Q-PA
∢	0	0	0	0	0	. 0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Ö	0	0	0	0

R6

NePrPrPrPrPrBuBuCyclopentyCyclopexyPr2-Pyrloy3-Pyrloy4-Pyrloy2-Tuleny3-Fury4-DyrloyCyclopexy4-DyrloyCyclopexy4-DyrloyCyclopexy4-DyrloyCyclopexy4-DyrloyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCyclopexyCycl

【要101】

【我102】

[0033]

特開平10-7658

(127)

表 102

¥¥ 108

	Ā	놟	å	<u>\$</u>	퉏	ģ	Cyclopentyl-	Cyclohexyl-	¥	2-Pyrtdyl-	3-Pyrldyl-	4-Pyrtdyf-	2-furyt	3-Furyt	2-Thieny	3-Thlenyl-	₽ 2	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	H2002H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 0H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	.(CH.),NMe,
2.	ŧ	ŧ	ŧ	£	£	ŧ	ŧ	Ę	Ę	돈	돝	Ę	ŧ	£	ŧ	ŧ	늄	Ė	Ę	ŧ	Ę	ŧ
*~	÷	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
R3	ᇤ	ä	ä	盐	낦	낦	岀	÷	岀	兹	ដ	ㅠ	<b>#</b>	낦	Ė	岀	뇹	ä	ä	ä	Ė	Ė
R <sup>2</sup>	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
<u>-</u> 8	-t-	ŧ	ŧ	ŧ	Ę	ŧ	ŧ	ŧ	ŧ	ŧ	ŧ	ŧ	Ę	ŧ	ŧ	£	롼	ŧ	ŧ	녿	£	å
∢	0	Ö	0	0	0	0		0	0	0	٥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	c

[要104]

[表103]

£₹ 105

Me-	ŧ	å	ģ	e 1	Ē.	Cyclopentyl-	Cyclohexyl-	ŧ	2-Pyridyl-	3-Pyrldyl-	4-Pyrldyl-	2-Furyl-	3-Furyt-	2-Thienyl-	3-Thlenyt-	CH,CN	-CH2CO2Et	-CH2CO2H	HO <sup>2</sup> (2HO)-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 0Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
뷴	£	ŧ	£	돈	£	ŧ	ŧ	ŧ	Ė	ŧ	Ę	ŧ	ŧ	ŧ	左	Ę	Ė	ŧ	ŧ	€	ŧ
Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
盐	뇹	占	ü	盐	낦	台	岀	ä	岀	슖	늅	늅	Ė	늅	쑵	ά	Ą	ä	岀	Ä	낦
Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ.	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Ma-Ph	2-Me-Ph-
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0
	# 55 - + 23	44 F 33 F	* * * * * * * * * * * * * * * * * * * *	£ £ £ ∓ ∓ ± ± ± ∓ ∓ ∓	£ £ £ 7 7 3 3 3 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7	£ £ £ £ £ £ £ £ £ £ £ £ £ £ £ £ £ £ £	£ £ £ £ £ £ £ £ £ £ £ £ £ £ £ £ £ £ £	£ £ £ £ £ £ £ £ £ # # # # # # # # # \$\delta \delta \delt	* * * * * * * * * * * * * * * * * * *		* * * * * * * * * * * * * * * * * * *										

[報106]

[表108]

(131)

特関平10-7658

2-CI-Ph-2-CI-Ph-2-CI-Ph-2-CI-Ph-2-CI-Ph-

5	ø
:	≓
1	u
Ī	•

R.	Me-	岀	ģ	غُد	喜	뉽	Cyclopentyl-	Cyclohexyl-	ŧ	2-Pyrtdyl-	3-Pyridyl-	4-Pyrldyf-	2-Furyt	3-Furyt.	2-Thienyl-	3-Thlenyl-	GF2G	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	H2002HD-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 0H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 0Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
RS	ŧ	Ę	ŧ	ŧ	Ę	ŧ	ŧ	ŧ	€	ŧ	ŧ	순	ŧ	Ė	돝	£	ŧ	Ę	£	£	ŧ	€
<b>*</b>	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
<b>~</b>	±	±	±	±	±	Ŧ	±	÷	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
۲ <sub>4</sub>	÷	낦	ដ	ä	岀	늄	4	ŧ	岀	낦	씂	监	÷	뇹	ä	ដ់	Ė	ά	监	ä	퍾	낣
۳.	ş.	Ā	₩	Ą	ě	χe-	¥	₩	<u>₽</u>	ģ		₹	Ā.	Æ	P	χ	Ā	\$	Ř	¥	¥	Me
*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	٥
	•																					

[数110]

R <sup>6</sup>	Me	놢	غُ	岩	a	ģ	Cyclopentyl-	Cyclohexyf	ŧ	2-Pyrldyt	3-Pyridyl-	4-Pyrldyl-	2-Furyt	3-furyt	2-Thlenyl-	3-Thlenyl-	<del>ئ</del> ئ	-G <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Et	ч‱,	H0 <sup>2</sup> (2H0)-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH,),NMe,
۳.	ŧ	£	Ę	£	숦	Ė	ŧ	ŧ	ŧ	ŧ	ŧ	ŧ	£	ŧ	ŧ	Ę	ŧ	촍	Ę	ŧ	ŧ	£
<b>,</b>	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
R3	±	±	Ŧ	±	±	±	±	±	±	±	±	÷	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
R <sup>2</sup>	盐	닯	ដ	늅	늅	ä	ä	监	뇹	솹	뇹	4	ä	늢	낦	ᄯ	监	ŧ	<b>#</b>	늄	늅	ä
۳.	Ę	ŧ	ŧ	ŧ	ŧ	Ė	Ę	Ę	ŧ	Ę	ŧ	É	ŧ	ŧ	ŧ	ŧ	Æ	ŧ	ŧ	ŧ	ŧ	ŧ
⋖	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Ö	0	0	c

**R** 111

₩ 110

* * * * * * * * * * * * * * * * * * * *	<	~	ی	2	æ	2	2
	0	2-Me-Ph-	岀	±	Ŧ	ŧ	Me
		2-Me-Ph-	늅	±	Ŧ	ŧ	ដ់
	0	2-Me-Ph-	÷	±	Ŧ	¥	غُم
		2-Me-Ph-	ά	±	Ŧ	£	ላ
	0	2-Me-Ph-	盐	±	Ŧ	Ę	ģ
		2-Me-Ph-	岀	±	Ŧ	Ė	-8 -19
		2-Me-Ph-	ដ	±	Ŧ	놑	Cyclopentyl-
		2-Me-Ph-	뇹	±	÷	늄	Cyclohexyl-
	0	2-Me-Ph-	늄	±	Ŧ	Ę	÷
	0	2-Me-Ph-	ť	±	Ŧ	ę	2-Pyrldyl-
		2-Me-Ph-	ά	÷	Ŧ	ę	3-Pyridyl-
		2-Me-Ph-	ŧ	÷	Ŧ	ŧ	4-Pyridyl-
	0	2-Me-Ph-	뇹	±	Ŧ	ŧ	2-Furyl-
	0	2-Me-Ph-	岀	Ŧ	Ŧ	Ę	3-Furyt-
	0	2-Me-Ph-	岀	±	Ŧ	ŧ	2-Thienyl-
* * * * * * * * * * * * * * * * * * * *	٥	2-Me-Ph-	ដ	±	Ŧ	ŧ	3-Thienyl-
£ £ £ £ £ £ £ £ £ £ £ £ £ £ £ £ £ £ £	0	2-Me-Ph-	岀	±	Ŧ	Ę	Ġ,
* * * * * * * * * * * * * * * * * * *	٥	2-Me-Ph-	ä	±	Ŧ	ŧ	-CH2CO2Et
± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ±		2-Me-Ph-	ä	±	Ŧ	Ę	-CH2CO2H
**	0	2-Me-Ph-	ដ	±	Ŧ	ŧ	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 0H
:	0	2-Me-Ph-	ü	±	Ŧ	Ę	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe
· ± ±	0	2-Me-Ph-	岀	±	Ŧ	독	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>

[表112]

Re	Me-	ㅠ	ģ	¥.	흅	g ta	Cyclopenty	Cyclahexyl-	ŧ	2-Pyridył-	3-Pyridyl-	4-Pyridyf-	2-Furyt-	3-Furyl-	2-Thlemyl-	3-Thlenyl-	O45CN	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
Rş	ŧ	£	ŧ	ŧ	뜫	ŧ	돈	쯗	ŧ	ŧ	ŧ	Ę	ŧ	ŧ	Ė	돈	ŧ	ŧ	ŧ	ŧ	¥	ŧ
*±	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
R³	±	±	±	±	±	±	±	±	±	÷	÷	÷	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
F.	÷	ä	ti	台	ä	ä	ů	ä	ä	쏪	뇹	뇹	뇹	낦	Ę	뇹	÷	÷	చ	ť	ä	뇹
R¹	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph	4-Ne-Ph	4-Me-Ph	4-Me-Ph	4-Me-Ph						
⋖	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

R6

M9
EE
"Ba"Ba"Ba"CyclopentyCyclopentyCyclopentyBaPh2-Pyridy3-Pyridy3-Pyridy2-Thieny3-Pyridy2-Thieny3-Thieny3-Thieny3-Thieny4-PyridyCO-2t.
CO-2t.
CO-

2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-49-2-0-4-2-0-4-2-0-4-2-0-4-2-0-4-2-0-4-2-0-4-2-0-4-2-0-4-2-0-

[表114]

数 116

\*\*

Re	Me-	<b>ä</b> ,	عَم	ġ.	å.	ģ	Cyclopentyl-	Cyclohexyl-	돈	2-Pyridyl-	3-Pyrldyl-	4-Pyridyl-	2-Furyt-	3-Furyh	2-Thienyl-	3-Thlenyl-	Ġ.	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	-CH2CO2H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 0H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
-Z-	Ė	Ė	ŧ	ŧ	Ė	Ę	ŧ	Ę	Ę	ŧ	¥	Ł	ᄹ	ŧ	ŧ	舷.	£	¥	ŧ	Ė	Ė	ŧ
₽.	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
R3	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ
75 15	ť	뇹	# -	台	台	뇹	å	ä	Ŗ	ŧ	솹	Ŗ	ដ	ä	Ę	岀	<b>±</b>	ä	ដ់	ä	ij	낦
~	4G-Ph	4-C-PI	4-CI-Ph-	40-Ph	4-CI-Ph	4-Ci-Pi	4C-Ph	40-Ph	45-04	4-C-Pi	4C-P4	4-C-P	4-C-P1-	4-CI-Ph-	4-C-Pi	4-C-Ph	4-C-Ph-	40-P	4 <del>7.0.4</del>	404 F	4-C-P-	4-CI-Ph
∢	o	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[表116]

特開平10-7658

(141)

报 116

【要118]

特開平10-7658

(143)

١	İ																					
R	₩ We	చ	ź	ł.	-ng	<u>₩</u>	Cyclopentyl-	Cyclohexyl-	£	2-Pyridyl-	3-Pyridyl-	4-Pyridyl-	2-Furyh	3-Furyt	2-Thienyl-	3-Thiemyf-	₹ <b>Ģ</b>	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	-CH2CO2H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 0H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
2	£	ŧ	ŧ	돈	Ė	ŧ	ŧ	늄	Ė	ŧ	ŧ	Ę	ŧ	뜫	ŧ	₹	ŧ	£	Ė	Ė	ŧ	£
<b>.</b> ~	ş	Ş	ş	Ş	Ş	٠ ٢	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş
۳. ا	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ
<b>4</b>	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
æ	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Ma-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph	4-Me-Ph-	4-Me-Ph	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-
4	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	'n	s	s	s	s	s	s	S	s	s	s	S

[表121]

[表122]

[0035]

(147)

特開平10-7658

表 122

Re	Me	ů	å	å	· da	地	Cyclopentyl-	Cyclohexyt-	Ę	2-Pyrtdyl-	3-Pyridyl-	4-Pyrldyl-	2-Furyt	3-Furyt-	2-Thienyt-	3-Thlenyl-	ሪት ት	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	-CH2CO2H	+0 <sup>2</sup> ( <sup>2</sup> <del>/</del> )-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	
<b>.</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 0Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 0Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 0Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 0Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 0Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 0Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 0Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 0Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 0Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe				
<b>4</b>	Ş	Ş	ş	Ş	ş	₹	Ş	ş	Ş	Ş	ş	₹	ģ	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	₹	Ş	
T.	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	
RZ	Ŧ	Ŧ.	Ŧ	Ŧ	<b>∓</b>	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	
R¹	4-C-Ph	404 +404	4-C-Ph	4-CI-Ph	4-G-Ph	404	404	40-P	40-04	4-CI-PI	40-PH	4C-P	4-CI-Ph-	4-C-Ph	4-C-Ph	4C-P	4C-Ph	4.C-Pit	4C-Ph	40-P	40-P	4-C-Ph-	
۷	٥	0	0	0	٥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	٥	

[表124]

 R3
 R6

 4+Ph
 Me

 4+Ph
 Me

 4+Ph
 Ph

 4+Ph
 Ph

 4+Ph
 C3 

 4+Ph
 Cyclobexy

 4+Fh
 Cyclobexy

 4+Fh
 Cyclobexy

 4+Fh
 Cyclobexy

 4+Fh
 Cyclobexy

 4+Fh
 Cyclobexy

4FPh 2-bythyt 4FPh 3-bythyt 4FPh 2-turyt 4FPh 2-turyt 4FPh 2-turyt 4FPh 3-turyt 4FPh 3-turyt 4FPh 3-turyt 4FPh 3-turyt 4FPh CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>R 4FPh CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>R 4FPh CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>R 4FPh CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>R 4FPh CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>R 4FPh CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>R 表 126

(149)

特開平10-7658

	è	
	٠	
	ř	
	•	

								ξ.	_								_			ಹ	I	I	)Me	- 170	7
æ	We-	낦	ئغ	<u>å</u>	į	2 2	ź	Cyclopenty	Cyclohexy	ŧ	2-Pyridyl-	3-Pyrldyt	4-Pyrldyl-	2-Furyt	3-Furyt-	2-Thlend	2.Thiend		Ş	13/02/E-	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	-(CH <sub>2</sub> )20H	-(CH-),OMB		- 1
ž	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NIMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	(CH.).NMe	NIM ( III)	-(LT12)21VMCZ	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NIMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NIMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NM0 <sub>2</sub>	W.Y. W.W.	2011/2(21)2)-	-(CH2)2NME2	-(CH2)2NMe2	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NIMe <sub>2</sub>	(CH-), NMe	2000	-(CH2)2NMB2				
•₩	Ş	Ş	ŧ	ş i	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	₹	ξ	Ş	Ş	Ş	i - 8	5	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	5 6	5	ş
<b>~</b>	Ŧ	7	: :	ŗ.	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	· 4	;	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	<b>-</b> 4	; :	Ŧ	Ŧ
~}.	Ŧ	. 7		Ŧ	¥	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	7	<del>.</del>	: <del>-</del>	: <b>4</b>	: =	Ę	Ŧ	Ŧ	Ŧ	7	=	; =	F	Ŧ	Ŧ
-ca	4.Va-Pl-		4-M8-F1	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	A-Me Ph	100	10 11	TIL-ON-	- Merit	4 48 6-71	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph	4 14	40.00		4-Me-Ph-	4-Me-Ph	4-Me-Ph-
		<b>.</b>	0	0	0	0	, ,	, ,	· c			<b>-</b>	<b>5</b> (	0	0	0	0	0		> 0	۰ د	0	0	0	c

ا	Σ	ដំ	幸	ż	ģ		ģ	Cyclopentyf	Cyclohexy4	ŧ	2-Pyrldyf-	3-Pyrtdyl-	4-Pyridył	2-furyt	3-Furyt	2-Thlenyl-	3-Thlenyl-	₽ 10 10 10 10 10 10 10 10 10 10 10 10 10	-O+co-Et	-C45002H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	CH.), OMe	107(7)D)	-(CH2)204162
¥	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	-(CH2)2NIMe2	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	-(CH-)-NMe	CH-V-NMa-	701.100/2100	(CH2)2NMe2	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NM <sub>B2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NIMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> )2NMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	-(CH:),NMe,	PAN ( IE)	-((2))	-(CH2)2NMC2				
~	Ş	Ş	Ş	ξ	j ?	5	Ş	ş	Ş	Ş	Ş	Ş	ş	ş	Ş	Ş	Ş	Ş	ş	Ş	ζ	i	\$	\$
?	Ŧ	Ŧ	: 7	; =	ç :	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	7	: =		Ŧ	∓
, L	÷	7	: =	F :	F	÷	Ŧ	Ŧ	7	Ŧ	÷	Ŧ	7	<b>.</b>	Ŧ	=	7	7	=	: 3	: :	F	Ŧ	Ŧ
-~	45.54	1 6	į .	7	4404 F	4404	40.04	40.54	4	40.04	4	5 6	5 5	5 6	4		5 5		1	1 6	4-7-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-	4	40	49.4
4			5	0	0	0	· c	, c	, (	, (	· (	· (	۰ د	<b>.</b>		۰ د	۰ د	<b>.</b>	<b>.</b>	<b>5</b>	0	0	0	0

[我126]

聚 127

表 128

Re	We-	å	ģ	άż	-18 <sub>-</sub> 1	<sup>1</sup> 8∙	G,	Cyclopentyl-	Cyclohexyl-	ŧ	2-Pyridyl-	3-Pyrldyl-	4-Pyridyl-	2-Furyl-	3-Furyt-	2-Thlanyl-	3-Thlenyl-	ት ት	-CH2CO2Et	H2024D-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 0Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
R.	4-F-Ph	4F-Ph	4-F-Ph	4-F-Ph-	4-F-Ph	4-F-Ph-	4-F-Ph-	4-F-Ph-	4F-Ph	4-5-Ph	4-5-71	4-F-Ph-	4-F-Ph-	4-F-Ph-	4-F-Ph-	4-F-Ph-	4-F-Ph-	4-F-Ph-	4-F-Ph-	4-F-Ph-	4-F-Ph-	4-F-Ph-	45.4
*	₹	ş	Ş	Ş	ş	Ş	Ş	Ş	ş	Ş	ኞ	Ş	Ş	Ş	ş	Ş	Ş	Ş	ξ	ş	Ş	Ş	Ş
E.	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ.	Ŧ	Ŧ	÷	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
~	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
- <sub>84</sub>	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-MP-Ph	2-M9-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-	2-Me-Ph-
<	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

 A
 R<sup>1</sup>
 R<sup>2</sup>
 R<sup></sup>

[表128]

(154)

R <sup>6</sup>	-Me-	岀	윰	ż	ag.	ğ.	 6	CyclopentyF	Cyclohexyl-	Ę	2-Pyridyl-	3-Pyrldyl-	4-Pyrldyl-	2-Furyl-	3-Furyt-	2-Thienyl-	3-Thlenyl-	-CH <sub>2</sub> CN	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	HZOZHO-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
RS	4-1-1	44	44-74	46-24	44-74	4++h	45-Ph	4-F-Ph-	4-5-47	4-F-Ph-	4-F-Ph	4-F-Ph	4년	4-F-Ph-	4-F-Ph	4-F-Ph-	4-F-Ph-	4-5-47	454	4-F-Ph-	4-F-Ph	4F-PA-	44-74
₽*	Ş	ş	Ş	ኛ	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	इ
R3	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
R2	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	<b>∓</b>	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ
R¹	4-CI-Ph-	404 404	404	4C-Ph	40-P	4G-P4	4-CI-Ph	. 4C-PF	4 <del>0</del> 4	4C-P4	40 4	40-4	40+	4CPP	40-P	4-C-Ph	40-P	445 445	<del>4</del>	4 <del>0</del> ₽	<b>‡</b>	4	40PH
¥	0	•	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	o	0	0	0	0	٥	۰

**奥化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、および ルホン酸塩、ヒドロキツベンゼンスルホン酸塩、ジヒド** 塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等があげられる。本 発明化合物は静脈内投与のみならず経口投与でも有効性 を示すものである。前記一般式(1)または(2)で我 非経口的または経口的に投与することが出来る。すなわ 有機酸との酸付加塩或いはアルカリ付加塩とすることが ギ酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸 塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、アスパラギン 酸塩、グルタミン酸塩等の有機カルボン酸との塩、メタ ンスルホン酸、ペンガンスルホン酸塩、b ートルエンス アンモニウム塩、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム **【0036】一般式(1)または(2)で扱される化合** 物は、必要に応じて医薬として許容される無機酸または また、薬理学的に許容されるアルカリ付加塩としては、 される化合物またはその敵付加塩、アルカリ付加塩は、 できる。そのような酸付加塩としては、例えば塩酸塩、 ロキシスンガンスラキン酸塩等のスルホン酸との塩が、 これを治療または予防する薬剤として用いるにあたり、

**与することができる、あるいは、例えば、その溶液、乳** 削、懸濁液の剤形にしたものを注射の型で非経口的に投 **与することができる。坐型の型で直翳投与することもで** きる。前記の適当な剤形は、例えば、許容される通常の 担体、赋型剤、結合剤、安定剤、希釈剤に活性化合物を 剤、等張剤も添加することができる。これらの製剤は通 常の技術により製造することができる。投与量および投 与回数は、例えば、対象疾患、症状、年齢、体置、投与 配合することにより製造することができる。注射剤型で 用いる場合には、例えば、許容される超衝剤、溶解補助 形態によって異なるが、通常は成人に対して一日あたり 0.1mg ~2000mg 好ましくは1~200mgを一回ま たは数回に分けて投与することができる。

【実施例】以下に製造例、製剤例及び試験例により本発 明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に [0037]

限定されるものではない。 製造例 1

**4ーシアノー1ーフェニルー5ー{3ー(4ートルエン** スルホニル) ーウレイド] - (1H) ーピラゾールの合

カプセル剤、シロップ剤、懸濁液等の剤形で経口的に投

ち通常用いられる投与形態、例えば粉末、顆粒、錠剤、

知] (471 m.g. 2.257mmol ) のジクロロメタン (15 した。この溶液を徐々に室温まで昇温しながら7.7時間 **覚拌した。析出した結晶を違取し、ジクロロメタンで洗** 争し、滅圧下乾燥し目的とする4ーシアノー1ーフェニ ml) の溶液に0°Cにて撹拌下、4ートルエンスルホ ニルイソシアナート ( 523 mg. 2.652 mmol ) を緻下 5ーアミノー4ーシアノー1ーフェニルー (1H) ーピ ルーちー [3- (4-トルエンスルホニル) ーウレイ ラゾール [J. Org. Chem., 1240, 21, (1956) より公 ド] - (1H) -ピラゾール (820 mg. 84.1%) を合成した。 融点 162-164℃

#### 製造例2

アナートより、反応を行い、1-フェニルー5-〔3-(4-トルエンスルホニル) ーウレイド) - (1H) -1ーフェニルー5~ (3~ (4~トルエンスルホニル) -ウレイド} – (1H) ーピラゾール [Pol.J.Pharmaco (1H) ープラゾールと4ートルエンスルホニルインシ | Pharm (1974), 26 (4), 479-482より公知] の合成 製造例1の方法に降じて5-アミノー1-フェニルー ピラゾールを合成した。融点 160-163℃

1.J.Pharmacol.Pharm. (1974) ,26 (4) ,479-482より公 **3-メチルー1-フェニルー5-{3-(4-トルエン** スルホニル) ーウレイド] ー (1H) ーピラゾール [Po 知」の合成

インシアナートより、反応を行い、3ーメチル-1-フ エニルー5ー (3- (4-トルエンスルホニル) ーウレ 製造倒1の方法に導じて5-アミノー3-メチル-1-フェニルー (1H) ーピラゾール [J. Org. Chem. 6155, 58. (1993) より公知]と4ートルエンスルホニル イド] — (1H) ーピラゾールを合成した。 駿点 14 5-147°C

4ーシをノー1ーフェニルー5ー [3ー (4ートルエン スルホニル) ーウレイド) - (1H) ーピラゾールのナ トリウム猫の台成 後記実施例44の方法に導じて4ーシアノー1ーフェニ IR (KBr) 3420, 2235, 1638, 1531, 1498, 1282, 113 **ニルーちー (3- (4-トルエンスルホニル) ーウレイ** ド] - (1H) -ピラゾールより4ーシアノー1ーフェ ルーちー [3 – (4 – トルエンスルホニル) ーウレイ ド] - (1H) -ピラゾールのナトリウム塩を得た。

# [0038] 製造例5

(1H) ーピラゾール [名城大学職学報 28、49ー 3- [3- (4-トルエンスルホニル) ーウレイド] -59、 (1992) より公知]の合成

3-アミノー (1H) ーピラゾール (3.830g, 46.095mmo ラン (20ml) の混合溶液に 0°Cにて 4 ートルエンスルホ のジクロロメタン (20ml) およびテトラヒドロフ

0℃にて40分撹拌した。氷ー水浴を取り除き、徐々に **室温まで昇温しながら、2時間撹拌した。溶媒を蚊氏留** い、更に待られた結晶をトルエンーテトラヒドロフラン の混合溶媒より再結晶を行い、3~ {3~ (4~トルエ **ンスルホニル) ーケフイド] ー (1H) ープルゾールや** ニラインシアナート (7.10ml, 46.443mmol) を強下し、 **もし、得られた残渣をジクロロメタンより再結晶を行** 合成した。

R (KBr) 3332, 1699, 1507, 1145, 1088cm-1

#### 数治例6

**ラホニル) ーウフイド] ー(1H)ーピラゾール[名**技 4ーエトキシカルボコルー3ー (3) (4)トルエンス 大学農学報 28、49-59、(1992)より公 田]の合成

3 時間撹拌した。析出した結晶を違取し、ジクロロメタ ンにて洗浄後、、得られた結晶をジクロロメタンより再 ゾール (5.283g, 34.049mmol) のジクロロメタン (20m **結晶を行い、4-エトキシカルボニルー3-{3-(4 - トルエンスルホニル) - ウレイド] - (1H) - ピラ** 1) およびテトラヒドロフラン (20ml) の混合溶液に0 **でにて4-トルエンスルホロルインシアナート(5.50m** 氷ー水浴を取り除き、徐々に室温まで昇退しながら、2. 3ーアミノー4ーエトキシカルボニルー(1H)ーピラ 1, 35.977mmol) を滴下し、0℃にて30分模枠した。 ゾールを合成した。

IR (KBr.) 3310, 1737, 1668, 1596, 1500, 1352, 127 9, 1148, 1121, 1089 .944cm-1

# [0039] 鐵過倒7

5 g, 4.583 mmol )のエタノール (60ml) に盤硝下に て、10N 水酸化カリウム水溶液を40ml加えた。60分間室 に冷却した後に4V 塩酸を加え、中和し、析出した結晶 を違取し、水にて洗浄後、滅圧下乾燥し、4ーカルボキ ド) — (1H) ーピラゾール (787mg, 53.0%) を合成し 4ーエトキシカルボニルー3-(3-(4-トルエンス **ルギニル)ーセレイド! - (1H) ーピラゾール (1.61** 温にて撹拌した後に、60℃にて1時間撹拌した。 蛪涸 4-カルボキシー3- (4-トルエンスルホー シー3- (3- (4-トルエンスルホニル) ーウレイ で) ーケフィド) – (1H) ーパシゾールの合成

IR (KBr.) 3271, 1720, 1599, 1510, 1352, 1280, 1155

#### 1090cm-1

シアナートより、反応を行い、4ーシアノー1ーフェニ 0, 21. (1956) より公包] とベンガンスルボールイン 4ーシアノー1ーフェニルー5ー { (3ーベンゼンスル 製造例1 の方法に準じて5ーアミノー4ーシアノー1 ーフェニルー (1H) ーピラゾール [J.Org. Chem., 124 ホニル) ーウレイド} - (1H) ーピラゾールの台成

**らーちー ((3ーペンポンスパキロル) ーセフイド) ー** 

(156)

(1H) ーピラゾールを合成した。 融点 159-16

#### 東施例 2

4ーシアノー1ー(2ーピリジル)-5-[3-(4-トルエンスルホニル) ーウレイド) ー (1H) ーピラゾ ールの合成

(2ーピリジル) ー5ー (3ー (4ートルエンスルホニ 製造例1 の方法に導じて5ーアミノー4ーシアノー1 2 — 1 9 5 3 7 6 より公知]と 4 — トルエンスルホニル - (2ーピリジル) - (1H) -ピラゾール [特別昭6 イソシアナートより、反応を行い、4ーシアノー1ー n) --ウレイド) - (1H) -ピラゾールを合成した。 数点 253-256℃

ソシアナートより、反応を行い、 4ーシアノー1ーメチ **4ーシアノー1ーメチルー5ー (3ー (4ートルエンス** ルホニル) ーウレイド} - (1H) ーピラゾールの合成 製造例1 の方法に準じて5-アミノー4-シアノー1 ド) - (1H) -ピラゾールを合成した。融点 300 21, (1956) より公均] と4ートルエンスルホニルイ —メチバー(1H)—ピラゾール [J.Org.Chem., 1240, ルー5ー(3-(4-トルエンスルホニル)-ウレイ

#### 東施例4

4ーシアノー1ーシクロヘキシルー5ー (3- (4-ト ルエンスルホニル) ーウレイド) ー (1H) ーピラゾー ルの合成

**-1-シクロヘキシルー5- (3- (4-トルエンスル** ーシクロヘキシルー(1H)ーピラゾール [Chem. Abstr 製造例1 の方法に準じて5ーアミノー4ーシアノー1 ルホニルインシアナートより、反応を行い、 4ーシアノ ホニル) ーウレイド] ー (1H) ーピラゾールを合成し aot. 1459, 56, (1962) より公知] と4ートルエンス た。融点 273-277℃

5- [3- (4-トルエンスルホニル) -ウレイド] 4ーシアノー1ー(7ークロロキノリンー4ーイル) (1H) ーピラゾールの合成

ゾール [米国特許第4622330 号より公知] と4ートルエ ンスルボロルインシアナートより、反応を行い、4ーシ 製造倒1 の方法に準じて5~アミノー4~シアノー1 [3- (4-トルエンスルホニル) -ウレイド] - (1 - (7-クロロキノリン-4-イル) - (1H) -ピラ アノー1ー (7ークロロキノリンー4ーイル) ー5ー H)ーピラゾールを合成した。融点 300℃以上

4ーシアノー1- (4ーニトロフェニル) -5- (3-(4-トルエンスルボニル) ーウフィド} - (1H) -[0040] 奥施例6

製造例1の方法に導じて5-アミノー4-シアノー1-

g.Chem., 1240, 21, (1956) より公知] と4ートルエ ンスルホニルインシアナートより、反応を行い、 4ーシ アノー1ー (4ーニトロフェニル) ー5ー (3ー (4ー トルエンスルホニル) ーウレイド] ー (1H) ーピラゾ (4ーニトロフェニル) ー (1H) ーピラゾール [J.0r 一ルを合成した。融点 300℃以上

4ーシアノー1ー(4ーアミノフェニル)-5-{3-(4-トルエンスルボニル) ーウレイド] - (1H) -プラゾールの合成

合成した。 融点 275℃で分解 (ジクロロメタンより 覆を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾 **媒後、濾過し、滅圧留去し残渣を得た。これをシリカゲ** 20:1) にて精製し、4ーシアノー1ー(4ーアミ ルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルーメタノール -- セフィド} - (1H) - ポロゾーバ (88mg, 19.7%) や 4ーシアノー1- (4ーニトロフェニル) -5- (3-**タン木苺街 ( 8.70ml, 11.281mmol) のアセトン沿街** ノフェニル) ー5- (3- (4-トルエンスルホニル) ピラゾール (480mg, 1.126mmol) 及び 20% 三塩化チ **り とした。これを酢酸エチルで抽出し、得られた有機** (4ートルエンスルホニル) ーウワイド] - (1H) -(150ml)を室温下、4時間撹拌した。この反応溶液を **氷ー水に注ぎ、この溶液を飽和堕層水溶液を加え、pH** 再結晶を行った。)

### 4ーシアノー1ー(4ーアセチルアミノフェニル)-5 - [3- (4-トルエンスルホニル) -ウレイド] -(1H) ーピラゾールの合成 東施例 8

ピラゾール (8.8mg , 0.0222mmol) , 塩化アセチル (3 塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、濾過 し、滅圧留去し、残渣を得た。これを分取薄層クロマト 精製し、4ーシアノー1-(4-アセチルアミノフェニ ル) -5- (3- (4-トルエンスルホニル) -ウレイ 4ーシアノー1- (4ーアミノフェニル) -5- [3-ラヒドロフラン(2m!)の混合溶液を0°Cから室温ま **ぎ、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を飽和食** グラフィー (酢酸エチルーメタノール 10:1) にて ド} — (1H) ーピラゾール (2.8mg, 28.8%) を合成し μ1, 0.0422mmol) 及びトリエチルアミン (20 μ (4ートルエンスルホニル) ーウレイド) - (1H) -1, 0.143mmol) のジクロロメタン (2m1) 及びテト で昇温しながら、1時間撹拌した。これを氷ー水に注

IR (KBr) 3228, 2239, 1675, 1572, 1519, 1414, 137 1, 1309 , 1265cm-1

## 東插倒9

4ーシアノー1ー(4ーメチルフェニル)-5-{3-(4ートルエンスルホニル) ーウレイド} - (1H) -ピラゾールの合成

- (4-メチルフェニル) - (1H) -ピラゾール [J.0 ンスルホニルインシアナートより、反応を行い、4ーシ 製造例1 の方法に準じて5ーアミノー4ーシアノー1 アノー1ー(4-メチルフェニル)-5- [3-(4rg. Chem., 1240, 21, (1956) より公知] と4ートルエ トルエンスルボニル) ーセフイド] ー (1H) ーピウン 一ルを合成した。 融点 172-174°C

# 【0041】 凝結倒10

4ーシアノー1ー(4ークロロフェニル)-5-{3-(4ートルエンスルホニル) ーウレイド] - (1H) -ピラゾールの台成

- (4-クロロフェニル) - (1H) -ピラゾール [J.0 シアノー1- (4-クロロフェニル) -5- [3- (4 rg.Chem., 1240, 21, (1956) より公知] と4ートル エンスルホニルイソシアナートより、反応を行い、4-製造例1 の方法に準じて5~アミノ~4~シアノ~1 **-トルエンスルホニル) -ウレイド} - (1H) -ピル** ゾールを合成した。融点 168-170°C

## 4ーシアノー1- (4ープロモフェニル) -5- (3-(4-トルエンスルホニル) ーウレイド) - (1H) -ピラゾールの合成

- (4-プロモフェニル) - (1H) -ピラゾール [J.0 製造例1 の方法に準じて5-アミノ-4-シアノ-1 エンスルホニルイソシアナートより、反応を行い、4ー シアノー1- (4ープロモフェニル) -5- (3- (4 rg.Chem., 1240, 21, (1956) より公知] と4ートル **ートルエンスルホニル) - ウレイド) - (1H) - ピラ** ゾールを合成した。融点 179-181℃

## 東施倒12

**4ーシアノー1ー(1ーナフチル)-5-{3-(4-**トルエンスルホニル) -ウレイド] - (1H) -ピラゾ ードの合成

# a) 4ーシアノー5ーアミノー1ー (1ーナフチル) - (1H) -ピラゾールの合成

1). 1ーナフチルヒドラジン塩酸塩 (6.44g, 33.08 エトキンメチレンマロノニトリル ( 4.04g, 33.080mmo 3ranol ). ナトリウムエチラート ( 2.26g, 33.211mmo | ) のエタノール(150 m I )沿液を4 時間加熱遠流 え、酢酸エチルにて抽出した。この有機層を飽和食塩水 で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾過し、減圧留 去して残渣を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグ ラフィー(クロロホルム-酢酸エチル 10:1)にて精 製し、5-アミノ-4-シアノ-1-(1-ナフチル) — (1H) ーピラゾール (2.299g, 29.7%)を合成し した。冷却後、滅圧留去し残渣を得た。これに水を加

IR (KBr) 3646, 3381, 3164, 2216, 1662, 1536 cm-1 (4-トルエンスルホニル) ーウレイド] - (1H) b) 4ーシアノー1- (1ーナフチル) -5- (3-

## パラゾールの台段

/スルホニルインシアナートより、反応を行い、4ーシ アノー1ー(1ーナフチル)ー5ー{3ー(4ートルエ 製造例1の方法に準じて5-アミノー4-シアノー1-ンスルホニル) ーウレイド] ー (1H) ーピラゾールを (1-ナフチル) - (1H) -ピラゾールと4-トルエ き成した。 融点 176-178℃

4ーシアノー1ー (2ーペンゾチアゾリル) ー5ー [3 - (4ートルエンスルホニル) -ウレイド] - (1H) - ピラゾールの合成

# エトキシメチレンマロノニトリル ( 1.944g, 15.917mm ゾリル) - (1H) -ピラゾールの合成

a) 5-アミノー4ーシアノー1ー(2-ペンゾチア

**違取しエタノールで洗浄し減圧乾燥し、5-アミノー4** 8時間加熱遠流した。次に、加熱遠流したままエタノー ルを約100m1留去した後冷却した。析出した結晶を **ーシアノー1ー (2ーベンソチアゾリル) ー (1H) ー** ol), 2-ヒドラジノベンソチアゾール (2.631g. 15.924mmol) のエタノール(150ml)溶液を4. ピラゾール (3.293g, 85.7%) を合成した。融点 248-250°C

## ) 4ーシアノー1ー (2ーペンゾチアゾリル) ー5 - (3- (4-トルエンスルホニル) -ウレイド) -(1H) ーパッソードの布段

製造例1の方法に準じて5-アミノー4-シアノー1-い、4ーシアノー1ー(2ーペンゾチアゾリル)-5-33 - (4 - トルエンスルホニル) -ウレイド] - (1 (2ーペンゾチアゾリル) ー (1H) ーピラゾールと4 - トルエンスルホニルインシアナートより、反応を行 H) ーピラゾールを合成した。 騒点 300℃以上

# 4ーシアノー1ーベンジルー5ー [3ー (4ートルエン スルホニル) ーウレイド) - (1H) ーピラゾールの合

115581より公知] と4ートルエンスルホニルイン シアナートより、反応を行い、4ーシアノー1-ペンジ 製造例 1の方法に準じて公知の5-アミノー4-シアノ ド] - (1H) -ピラゾールを合成した。配点 153 **111人ソンドー (11) ーパルソード [特配BB0ー** ルー5ー (3- (4-トルエンスルホニル) ーウレイ -156°C

#### 東插倒 15

4ーシアノー1ー(2ーイミダゾリニル)-5-{3-(4-トルエンスルホニル) ーウレイド] - (1H) -ピラゾールの合成

# a) 5-アミノー4-シアノー1-(2-イミダゾリ

エトキシメチレンマロノニトリル (4.070g, 33.325cm ol), 2-ヒドラジノー2-イミダゾリン奥化水素酸 ニル) – (1H) ーピラゾールの合成

(157)

(158)

.

イミダゾリニル) — (1H) ーピラゾール (2.050g, 3 溶液を2.5 時間加熱遠流した。冷却後、減圧貿去し残渣 の有機暦を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾 一ルより再結晶を行った。更にこれをシリカゲルカラム クロマトグラフィー (クロロホルムー酢酸エチル 4 : (6.030g, 33.308mmol), ナトリウムエチラート を得た。これに水を加え、酢酸エチルにて抽出した。こ 燥し、濾過し、減圧留去して残渣を得た。これをエタノ 1) にて精製し、5ーアミノー4ーシアノー1ー(2ー (2.404g, 33.327mmol) のエタノール (150 ml) 5.1%) を合成した。

|3- (4-トルエンスルボニル) ーウレイド] - (1 も) 4ーシアノー1ー (2ーイミダゾリニル) ー5ー IR (KBr) 3363, 3208, 2233, 1647, 1556 cm-1 H) ーピラゾールの合成

製造倒1 の方法に導じて5-アミノー4ーシアノー1 H)ーピラゾールを合成した。駱点 280℃にて分解 - (2-イミダゾリニル) - (1H) -ピラゾールと4 |3- (4-トルエンスルホニル) ーウレイド| - (1 **ートルエンスルホニルイソシアナートより、反応を行** い、4ーシアノー1ー(2ーイミダゾリニル)-5-【0042】 実施例16

4ーシアノー1ー(2ーニトロフェニル)ー5ー [3ー (4ートルエンスルホニル) ーウレイド} ー (1H) ー ピラゾールの合成

(2-ニトロフェニル) - (1H) ーピラゾール [J. H eterocyclic, Chem., 511, 20, (1983) より公知]と 4 - トルエンスルホニルインシアナートより、反応を行 H) -ピラゾールを合成した。融点 167-170°C 製造例1の方法に準じて5~アミノー4~シアノー1~ (3- (4-トルエンスルホニル) -ウレイド) - (1 い、4ーシアノー1- (2-ニトロフェニル) -54ーシアノー1- (2-アミノフェニル) -5- [3-(4-トルエンスルホニル) ーウレイド) - (1H) -ピラゾールの合成

間行った。この溶液をセライトを用い濾過し、濾液を減 グラフィー (メタノールークロロホルムーアンモニア水 (10m1)の混合溶液を室温下、水素添加反応を2時 圧留去し残渣を得た。これをシリカゲルカラムクロマト 10:90:1) にて精製し、4ーシアノー1ー(2ーア 1- (2-ニトロフェニル) -4-シアノー5- [3-ル) ーウレイド] ー (1H) ーピラゾール (113mg . 99. (4ートルエンスルホニル) ーウレイド) - (1H) -ピラゾール (123mg, 0.288mmol ), 10%パロジウムー ミノフェニル) ー5ー (3ー (4ートルエンスルホニ **<b>哎衆(34mg)の酢酸エチル(10m1)及びメタノール** 0%)を得た。融点 193-196℃

4ーシアノー1ー (2ーメチルフェニル) ー5ー (3ー

(4ートルエンスルホニル) ーウレイド] ー (1H) ー ピラゾールの合成

ニルイソシアナートより、反応を行い、4ーシアノー1 数平6一503069より公知] と4ートルエンスルホ **- (2-ニトロフェニル) -5- (3- (4-トルエン 製造例1 の方法に準じて5-アミノー4ーシアノー1** - (2ーメチルフェニル) - (1H) ーピラゾール [特 スルホニル) ーウレイド] ー (1H) ーピラゾールを台 成した。融点 156-159℃

政協例19

4ーシアノー1- (2-クロロフェニル) -5- {3-(4ートルエンスルポニル) ーセフイド] - (1H) -ピーゾールの合成

(2-クロロフェニル) — (1H) ーピラゾール [J. Me アノー1- (2-クロロフェニル) ー5- (3- (4-ンスルホニルインシアナートより、反応を行い、4ーシ 製造例 1の方法に準じて5-アミノー4-シアノー1-トルエンスルホニル) ーウレイド) ー (1H) ーピラゾ d. Chem. 2892, 34, (1991) より公知] と4ートルエ **一ルを合成した。融点 174-177℃** 

4ーシアノー1ーフェニルー5ー (3ー (2ートルエン スルホニル) ーウレイド] - (1H) ーピラゾールの合 東施例20

0, 21, (1956) より公均] と2ートルエンスルホニル インシアナートより、反応を行い、4ーシアノー1ーフ ェニルー5ー(3ー(2-トルエンスルホニル)-ウレ **イド] - (1H) -ピラゾールを合成した。融点 16** 製造例1 の方法に準じて5-アミノー4ーシアノー1 ーフェニルー (1H) ーピラゾール [J.Org.Chem., 124 5-168°C

4ーシアノー1ーシクロヘキシルー5ー (3一(2ート [0043] 東施例21

ルエンスルホニル) ーウレイド} ー (1H) ーピラゾー 5ーアミノー4ーシアノー1ーシクロヘキシルー(1 H) ーピラゾール [Chem. Abstract. 1459, 56. ルの合成

撹拌した後、氷ー水浴を取り除き、徐々に室温まで昇温 しながら100 分撹拌した。エーテルを反応液に加え、桁 出した結晶を違取した。これをシリカゲルカラムクロマ トグラフィー (メタノールークロロホルム 1:9) に て精製した後にさらに分取薄層クロマトグラフィー(シ リカゲル、メタノールークロロホルム 1:9)にて精 数を行い4ーシアノー1ーシクロヘキシルー5ー (3ー (19ml) 海液に0°Cにて2ートルエンスルホニルインシ アナート (200μ1, 1.370mmol) を加え、0°Cにて20分 2) より公知] (210mg, 1.105mmol) のジクロロメタン (2-トルエンスルホニル) ーウレイド) - (1H) -ピラゾール (34mg, 8.0%) を合成した。

IR (KBr) 2935, 2233, 1720, 1615, 1278 cm-1

え、析出した結晶を建取した。これをシリカゲルカラム **クロマトグラフィー(メタノールークロロホルム 1 :** 5ーアミノー4ーシアノー1ーフェニルー3ーメチルー (1H.) ーピラゾール [J.Org.Chem., 1240, 21, (195 (200ヵ1, 1.370mmol) を0°Cにて滴下した後に、0°C こて20分撹拌し、氷ー水浴を取り除き、徐々に室温まで 9 ) にて畚奴し、4ーシアノー1ーフェニルー3ーメチ 6) より公知] (228mg, 1.149mmol) のジクロロメタ 昇温しながら100 分徴枠した。反応液にエーテルを加 ン (10ml) に2-トルエンスルホニルインシアナート ルー5ー (3一 (2ートルエンスルホニル) ーウレイ ド} - (1H) -ピラゾール (32mg. 7.0%) を合成し

IR (KBr) 3418, 2231, 1617, 1310, 1272 car-1 東施例27

(4-トルエンスルホニル) ーウンイド) - (1H) -4ーシアノー3ーエチルー1ーフェニルー5ー (3-ピラゾールの台段

フェニルー3ーエチルー (1H) ーピラゾール [Chen.Ab ニルインシアナートより、反応を行い、 4ーシアノー3 **ーエチルー1ーフェニルー5ー {3ー (4ートルエンス** 製造倒1の方法に挙じて 5 -アミノー4ーシアノー1stract.79, 146518 より公知]と4 ートルエンスルホ ルホニル) ーウレイド] – (1H) ーピラゾールを合成 した。 融点 161-164℃

東施例28

4ーシアノー3ーエチルー1ーフェニルー5ー [3ー (2-トルエンスルホニル) ーウレイド] - (1H) ピラゾールの合成

エチルー1ーフェニルー(1H)ーピラゾール [Chen.Ab ニルイソシアナートより、反応を行い、4ーシアノー3 製造例1の方法に準じて5-アミノー4ーシアノー3-**ーエチルー1ーフェニルー5ー {3ー (2ートルエンス** stract.79, 146518 より公知] と2ートルエンスルホ ルホニル) ーウレイド) – (1H) ーピラゾールを合成 した。融点 159-161℃

東施例29

3-n-ブチルー4-シアノー1-フェニルー5- (3 - (4-トルエンスルホニル) -ウレイド] - (1H) - ピラゾールの合成

マロノニトリル (5,100g, 77.203mmol) の無水酢酸 (10 0ml ) 溶液を3時間加熱遠流した。無水酢酸を減圧留去 した。有機層を飽和食塩水にて何度も洗浄し、無水磁酸 オルト吉草酸トリエチル(15.773g, 77.201mmol) 及び し、残渣を得た。これに水を加え、酢酸エチルにて抽出 ナトリウムにて乾燥し、蚊圧留去し、残渣を得た。これ をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン一酢 数エチル3:1~1:1)にて精製し、1-エトキシペ a) 1ーエトキシペンチリデンマロノニトリルの合成 ンチリデンマロノニトリル(10.566g, 76.8%) を得

1-フェニルー5- (3- (2-トルエンスルホニル) - ウフイド} - (1H) ーピラゾールの合成

製造倒1 の方法に準じて5~アミノー1-フェニルー アナートより、反応を行い、1ーフェニルー5-(3-(2-トルエンスルボニル) ーウレイド] - (1H) -(1H) ーピラゾールと2-トルエンスルホニルインシ ピラゾールを合成した。融点 160-163℃

(4-トルエンスルホニル) ーウレイド} - (1H) ー 4 ーエトキシカルボニルー1 ーフェニルー5ー {3ー ピラゾールの合成

ボニルー1ーフェニルー(1H) ーピラゾール [J. Med.C 製造例1の方法に準じて5ーアミノー4ーエトキシカル スルホニルイソシアナートより、反応を行い、4ーエト キシカルボニルー1ーフェニルー5ー(3ー(4ートル hem., 3263, 35, (1992) より公知] と4 ートルエン エンスルホニル) ーウレイド) ー (1H) ーピラゾール を合成した。

IR (KBr) 3374, 2982, 1701, 1601, 1503, 1304, 124 0, 1129, 1086, 759, 667, 556 cm-1

東施例24

4-カルボキシー1-フェニルー5- {3- (4-トル **エンスルホニル)ーセフイド)-(1H)ーピラゾール** 

を滴下し、pH 5とした。析出した結晶を違取し、水 にて洗浄後、滅圧乾燥し、4ーカルボキシー1ーフェニ ピラゾール (471mg , 1.136mmol ) 及び10N木酸化力 9.7 時間撹拌した。反応液を0℃に冷却し、4N塩酸水 (4-トルエンスルホニル) ーウレイド] - (1H) -リウム水溶液のエタノール(10m1)溶液を室温下、 ルーちー (3- (4-トルエンスルホニル) ーウレイ 4-エトキシカルボニル-1-フェニル-5- (3-ド] — (1H) ーピラゾール (202mg , 47.2%) を得 た。融点 204-207℃

(4ートルエンスルホニル) ーウレイド] - (1H) ー 4ーシアノー1ーフェニルー3ーメチルー5ー(3ー ピラゾールの合成

1ーフェニルー3-メチルー (1H) ーピラゾール [J.0 rg.Chem., 1240, 21, (1956) より公知] と4ートルエ ンスルホニルイソシアナートより、反応を行い、4ーシ 製造例 1 の方法に準じて 5ーアミノー4ーシアノー アノー1ーフェニルー3ーメチルー5ー (3一 (4ート **ルエンスルホニル)-ウレイド]-(1H)-ピラゾー** ルを合成した。 融点 169-172°C

(2-トルエンスルホニル) ーウレイド) - (1H) -4ーシアノー1ーフェニルー3ーメチルー5ー (3ー [0044] 東施例26 ピラゾールの合成 (160)

*t*±.₀ IR (KBr) 2970, 2940, 2880, 2225, 1570, 1470, 138

0, 1345, 1225 , 1050 cm-1

5-アミノー3- n-ブチル-4-シアノ-1-フェニルー (1H) ーピラゾールの合成

チル 10:1~1:1) にて積製し、1-エトキシペ IR (neat) 3340, 3225, 2950, 2930, 2880, 2225, 163 0, 1600, 1560, 1540,1500, 1455, 1070, 760, 690 cm 5.154mmol) 及びフェニルヒドラジン(1.664g, 15.397 た。冷却後、溶媒を減圧留去し、残渣を得た。これをシ リカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン一酢酸エ 1ーエトキシペンチリデンマロノニトリル (2.701g. 1 **rmol) のエタノール溶液 (60ml) を5 時間加熱遠流し** ンチリデンマロノニトリル (3.640g, 100%) を得た。

c) 3-nーブチルー4ーシアノー1ーフェニルー5 - {3- (4-トルエンスルホニル) -ウレイド} -(1H) ーピラゾールの合成

H) -ピラゾールを合成した。融点 229-231°C 製造例1の方法に準じて5-アミノー4ーシアノー1-い、3- nーブチルー4ーシアノー1ーフェニルー5ー [3- (4-トルエンスルホニル) ーウレイド) - (1 - トルエンスルホニルイソシアナートより、反応を行 フェニルー2- nーブチルー (1H) ーピラゾールと4

3- n-ブチル-4-シアノ-1-フェニル-5- (3 - (2-トルエンスルホニル) -ウレイド) - (1H) [0045] 玻筋倒30 -ピラゾールの合成

行ったのちに、分取溥ಡクロマトグラフィイー(シリカ ゲル、メタノールークロロホルム 1:9)にて精製を **東拡例21 の方法に準じて5-アミノー4ーシアノー** と2-トルエンスルホニルインシアナートより、反応を 行い3- nーブチルー4ーシアノー1ーフェニルー5ー (3- (2-トルエンスルホニル) ーウレイド) - (1 1 ーフェニルー2ー nーブチルー(1H)ーピラゾール

IR (KBr) 2958, 2230, 1623 ,1260 cm-1 H)ーピラゾールを合成した。

## 安施例31

ルエンスルホニルイソシアナートより、反応を行い、4 ーシアノー1、3ージフェニルー5ー {3- (4-トル 1. 3-ジフェニルー (1H) ーピラゾール [J. Heter **4ーシアノー1、3-ジフェニルー5-〔3-(4-ト** ocyclic. Chem. 647, 27, (1990) より公知] と4ート ルエンスルホニル) ーウレイド) ー (1H) ーピラゾー **コンスラギーラ) - セフイド] - (11) - ポルゾード** 製造例1 の方法に導じて5-アミノー4-シアノー ルの合成

を合成した。融点 224-226℃

4ーシアノー1、3ージフェニルー5ー {3- (2-ト

**ルエンスルホニル)-ウレイド]-(1H)-ピラゾー** 

3ージフェニルー(1H)ーピラゾール〔J.Heterocyo ノスルホニルイソシアナートより、反応を行い、4ーシ ic. Chem. 647, 27, (1990) より公知] と2-トルエ アノー1、3ージフェニルー5ー (3ー (2ートルエン スルホニル) ーウレイド] ー (1H) ーピラゾールを合 製造例1の方法に準じて5~アミノ~4~シアノ~1. 成した。融点 219-221℃

#### 東施例33

[3-(4-トルエンスルホニル)ーウレイド]ー(1 4ーシアノー3ーシアノメチルー1ーフェニルー5ー H) -ピラゾールの合成

い、4ーシアノー3ーシアノメチルー1ーフェニルー6 シアノメチルー1ーフェニルー (1H) ーピラゾール [ 製造例1の方法に準じて5-アミノー4-シアノー3-(1H) ーピラゾールを合成した。融点 159-16 J. Am. Chem. Soc., 2456, 81, (1959) より公知]と4 - トルエンスルホニルイソシアナートより、反応を行 - [3- (4-トルエンスルホニル) -ウレイド] -

**4ーシアノー3ーエトキシカルボニルメチルー1ーフェ ニルーちー (3ー (4ートルエンスルホニル) ーウフイ** ド} ー (1H) ーピラゾールの合成

り、反応を行い、4ーシアノー3ーエトキシカルボニル ピラゾール [ J. Am. Chem. Soc., 2456, 81, (1959) よ メチルー1ーフェニルー5~{3~(4~トルエンスル 製造例1の方法に準じて5-アミノー4-シアノー3-エトキシカルボニルメチルー1ーフェニルー(1H)ー ホニル) -ウレイド} - (1H) -ピラゾールを合成し り公知] と4 ートルエンスルホニルインシアナートよ た。融点 108-110℃

### 東施例35

4ーシアノー3ーカルポキシメチルー1ーフェニルー5 - [3- (4-トルエンスルホニル) ーウレイド] -(11) ーパラゾールの合政

エタノール(20m1)溶液に 0℃にて 4 N 水酸化カリウ ム水溶液 (5 ml) を滴下した。この溶液を撹拌しなが ら、1.5 時間かけて10℃まで昇温した。この反応溶液 を0℃に冷却し、2N塩酸水溶液を滴下し、pH3にし た。これを酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し た後に硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後に減圧留去 し、4ーシアノー3ーカルボキシメチルー1ーフェニル ド) — (1H) —ピラゾール (502mg , 1.073mmol) の 4ーシアノー 3ーエトキシカルボニルメチルー1ーフェ ニルー5~(3~(4~トルエンスルホニル) ーウレイ - 5 - [3 - (4 - トルエンスルホニル) - ウレイド) IR (KBr) 3216, 2232, 1702, 1598, 1534, 1478, 135 - (1H) -ピラゾール (364mg , 77.1%) を律た。

4ーシアノー1ーフェニルー5ー {3ー (4ークロロベ [0046] 実施例36 . 1235 , 1162cm-1

0, 21, (1956) より公知] と4ークロロベンゼンスル ホニルイソシアナートより、反応を行い、4ーシアノー 1ーフェニルー5ー [3- (4-クロロベンゼンスルホ 製造例 1 の方法に準じて5-アミノー4ーシアノー 1 -フェニルー (1H) ーピラゾール [J.Org.Chem., 124 ンゼンスルホニル) ーウレイド) ー (1H) ーピラゾー **=ル)-ウフイド)-(IH)-ピシゾールを合成し** この合政

#### 東施例37

た。融点 159-161℃

(4-クロロベンゼンスルホニル) -ウレイド) - (1 4ーシアノー3ーメチルー1ーフェニルー5ー {3ー H) ーピラゾールの合成

H) -ピラゾールを合成した。融点 163-165°C g.Chem., 1240, 21, (1956) より公知] と4ークロロ 製造例 1 の方法に準じて5~アミノー4~シアノー3 **ーメチルー1ーフェニルー(1H)ーピラゾール〔J.0r** ペンゼンスルホニルイソシアナートより、反応を行い、 (4-クロロベンゼンスルホール) ーウレイド) - (1 4ーシアノー3ーメチルー1ーフェニルー5ー [3-東施例38

(4-クロロベンゼンスルホニル) ーウレイド) - (1 4ーシアノー3ーエチルー1ーフェニルー5ー {3-H)ーピラゾールの合成

ンスルホニルインシアナートより、反応を行い、4ーシ アノー3ーエチルー1ーフェニルー5ー {3- (4-ク 製造例1 の方法に導じて5ーアミノー4ーシアノー3 Abstract, 79, 146518より公知] と4ークロロベンゼ ロロベンゼンスルホニル) ーウレイド} - (1H) ーピ ーエチルー1 —フェニルー (1H) ーピラゾール [Chem. ラゾールを合成した。融点 152-154°C

4ーシアノー3ー(2ージメチルアミノエチル)-1-フェニルー5ー [3- (4-クロロペンゼンスルホニ ル) ーウレイド] ー (1H) ープウゾールの台段

a) 4ーシアノー5ー [ジー (tertーブトキシカルボニ ル)-アミノ}-3-エトキシカルボニルメチル-1-フェニルー(1H) ーピラゾールの合成

ルー1ーフェニルー (1H) ーピラゾール (6.025 g. 2 温下で4 時間撹拌した。これに水を加え、有機層を分離 した後に水層をクロロホルムにて抽出した。合わせた有 640g. 48.751mmol ) 及びジメチルアミノピリジン (300 機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて 乾燥後、濾過し、減圧留去し残渣を得た。これをシリカ 5-アミノー4ーシアノー3-エトキシカルボニルメチ mg. 2.456mmol) のジクロロメタン (50ml) 溶液を室 2.291mmol) とジーtert-ブチルカルポナート(10.

パルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム一酢酸エ チル4 :1 ) にて稽製し、4ーシアノー5ー [ジー (te rtープトキシカルボニル)ーアミノ] ー3-エトキシカ トボニルメチルー1ーフェニルー(1H) ーピラゾール (10.488g, 100%)を得た。

5, 1505, 1455, 1400, 1375, 1255, 1150, 1120 , 1100c IR (neat) 3000, 2950, 2245, 1815, 1780, 1740, 157

b) 4ーシアノー5ーtertープトキシカルボニルアミノ **-3- (2-ヒドロキシエチル) -1-フェニルー (1** H) ープラゾールの台段。 **窒素雰囲気下、水紫化リチウムアルミニウム (977mg, 2** けて滴下した。この溶液を0°Cにて70分撹拌した。こ の反応溶液にテトラヒドロフランと水の1:1の混合溶 建過し、建液を減圧留去し残渣を得た。これに飽和食塩 水で洗浄後、無水磁酸ナトリウムにて乾燥し、濾過した ーシアノー5ー {ジー (tertープトキシカルボニル) ー アミノ] ー3ーエトキシカルポニルメチルー1ーフェニ ルー (1H) ーピラゾール (12.115g, 25.748mmol)の テトラヒドロフラン (100ml) 溶液を0°Cにて20分か 液を0°Cにて液下した。得られた溶液をセライトを用い 水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩 後に減圧留去残渣を得た。これをシリカゲルカラムクロ マトグラフィー (クロロホルム-酢酸エチル 4:1 → I:1)にて精製し、4ーシアノー5ーtertーブトキシ 5.744mmol )のテトラヒドロフラン (50ml) 慰過液に4 カルポニルアミノー3ー (2ーヒドロキシエチル) ー1 -フェニル- (1H) -ピラゾール (3.252g. 38.5%) IR (KBr) 3339, 2981, 2230, 1700, 1568, 1535, 137 2, 1356, 1159 , 774 cm-1

ノー3ー(2ージメチルアミノエチル)ー1ーフェニル c) 4ーシアノー5ーtertープトキシカルボニルアミ - (1H) ーピラゾールの合成

え、有機層を分離した後に、水層をクロロホルムにて抽 4 ーシアノー5ーtertーブトキシカルボニルアミノー3 ーピラゾール (789 mg, 2.403mmol) . 塩化メタンス ルホニル (195 μ l. 2.519mmol) 及びトリエチルアミ 1)溶液を0℃にて2.5 時間撹拌した。これに水を加 **– (2ーヒドロキシエチル) – 1 – フェニルー (IH)** ン (670 μ I, 4.807mmol) のジクロロメタン (40m

出した。合わせた有傚層を飽和食塩水にて洗浄後、無水 れをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホル ピラゾール (982 mg) を含む残渣を得た。 この残渣 硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧留去し残渣を得た。こ ムー酢酸エチル 4:1)にて精製し、4ーシアノー5 -tertープトキシカルボニルアミノー3ー(2-メタン スルホニルオキシエチル) ー1ーフェニルー(1H) ー (857mg), 及び50%ジメチルアミン水部液 (570

μ一) の ジメチルホルムアミド ( 40ml ) 沿液を始

(162)

11

過にて2時間投降した。更に、50%ジメチルアミン状 治液 (600 μ1) を加え、室温にて2時間投降した。 反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。 有機瘤を 飽和食塩水にて洗浄後、 無水硫酸ナトリウムにて乾燥 後、減圧留去し残渣を得た。 これをシリカゲルカラムケ ロマトグラフィー (クロロホルムーメタノール 97 : 3) にて精製し、 4ーシアノー5ーtertーブトキシカ ルボニルアミノー3 - (2ージメチルアミノエチル) ー 1ーフェニルー (1H) ーピラゾール(650mg、76.1%) )を得た。

IR (KBr) 2983, 2786, 2232, 1731, 1597, 1575, 150 4, 1456, 1395, 1369, 1280, 1256, 1160, 1012 , 767c d) 5-アミノー4ーシアノー3- (2ージメチルアミ ノエチル) -1-フェニル- (1H) -ピラゾールの合 4ーンアノー5ーtertープトキシカルボニルアミノー3 ー (2ージメチルアミノエチル) ー1ーフェニルー (1 H) ーピラゾール (9.8mg, 0.0276mmol) のジウロロメタン (1ml) 溶液に0°Cにてトリフルオロ酢酸 (145 μl, 1.882mmol) を加え、徐々に超温まで昇温しながら、9時間機样した。反応溶液を減圧留去し残適を得た。これにアンモニア水を加え、クロロホルムにて抽出した。有協層を飽和食塩水にて洗浄し、無水磁酸ナトリウムにて乾燥後減圧留去し、残渣を得た。これを分取環層クロマトグラフィー (シリカゲル、メタノールークロロホルムーアンモニア水 10:90:1) にて精製し、5ーアミノー4ーシアノー3ー (2ージメチルア

(1.8mg、25.5%) を得た。 IR (KBr) 3364, 2826, 2209, 1654, 1573, 1535, 149 5, 1465, 779, 697cm-1

ミノエチル) -1-フェニルー(1H) ーピラゾール

e) 4ーシアノー3ー(2ージメチルアミノエチル) ー1ーフェニルー5ー(3ー(4ークロロベンゼンスル ホニル)ーウレイド)ー(1H)ーピラゾールの台段 数適図1の方法に端じて5ーアミノー4ーシアノー3ー (2ージメチルアミノエチル)ー1ーフェニルー(1 H) ーピラゾールを4ークロのベンゼンズルボニルイ

4ーシアノー1ーフェニルー5ー [3ー(4ーニトロベンゼンスルホニル)ーウレイド] ー(IH)ーピラゾールの合成 5ーアミノー4ーシアノー1ーフェニルー(IH)ーピ

(1.124g. 4.926mnol) のジクロロメタン溶液 (5ml) を0°Cにて滴下した後に、0°Cにて20分徴枠し、氷ー水浴を取り除き、徐々に超温まで界温しながら100 分抜件した。反応液を氷ー水に注ぎ、クロロホルムにて抽出した。有機履を飽む食塩水にて洗浄後、無水磁酸ナトリウムにて乾燥後、減圧留去して残渣を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノールークロロホルム 1:9)にて2回精製を行い、4ーシアノー1ーフェルー5ー(3ー(4ーニトロペンゼンスルホール)ーウレイド)ー(1H)ーピラゾール(62mg, 3.1 %)を合成した。

1H-NMR (DMSQ-d6 ) 6:8.37 (2H, m), 8.20 (1H, m), 8.17 (2H, m), 7.78 (2H, m), 7.53 (2H, m), 7.42 (1H, m)

ルの合成 4ーシアノー1ーフェニルー5ー [3ー (4ーニトロペンセンスルホニル) ーウレイド] ー (1H) ーピラゾール (60.0mg, 0.145mmol) と20%3塩化チタン水溶液 (1.20ml、1.556mmol) のアセトン (5 ml) 溶液を 1 時間整温にて抜粋した。反応液を米ー水に注ぎ飽和型を加え、酢酸エチルにて抽出した。有磁圈を飽む食塩水にて洗涤後、無水磁酸ナトリウムにて乾燥、減圧留ました。 スタノールー酢酸エチル 1:10) にて糖製し、 4ーシアノー1ーフェニルー5ー [3ー (4ーアミノベンゼンスルホニル) ーウレイド] ー (1H) ーピラゾール (5.6 mg, 10.1%) を合成した。

4~シアノー3~インプロピルー1~フェニルー5~ [3~(4~トルエンスルホニル)~ウレイド]~(1 H)~ゼラゾールの合成 B)インプロピルモドロキンメキレンマロノニトリルの マロノニトリル (2.591 グラム, 39.722mnol) およびトリエチルアミン (7.986g, 78.921mnol) のペンゼン (50ml) 溶液にの\*Ciこて塩化インブチリル (4.084g, 3 8.329mnol) を滴下した。永一水浴を取り際き、徐々に査温まで昇温しながら、2時間微拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。水層を N硫酸を加え PHIにした後、酢酸エチルにて抽出した。この有機層を無水硫酸ナトリウムにて熔燥し、減圧留去して、イソブロビルヒドロキシメチレンマロノニトリル (4.894g, 5%) を得た。

IR (KBr.) 3202, 2983, 2242, 2228, 1560, 1464, 125 3, 1095, 980can-1

液に4-irロベンゼンスルホニルインシアナート [Te

知] (960mg, 5.212mmol) のジクロロメタン (30ml) 浴

ラゾール [J.Org.Chem., 1240, 21, (1956) より公

も) インプロピルメトキシメチレンマロノニトリルの合

インプロピルヒドロキシメチレンマロノニトリル (4.30 78、31.869mmol)、硫酸シメチル (10ml, 105.685mmol)・、 成酸ナトリウム (10.375g. 97.887mmol) および 水 (8ml) の1、4 ージオキサン (75ml) 海液を7 0 - 8 0 でにて6時間が発過流した。反応液を米 一杯に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有姫層を飽和食塩水にて洗浄後、減圧留去して残渣を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン一醇酸エチル 10:1)にて精製し、インプロピルメトキシメチレンマロノニトリル (1.470g. 30.7%) を得た。

IR (neat) 2990, 2225, 1570, 1470, 1335, 1215, 110 5, 1000, 955 cm-1

c) 5-アミノー4-シアノー3-イソプロピルー1 -フェニル- (IH) -ピラゾールの合成

6.23gmol) およびフェルヒドラジン (681mg, 6.30 mol) のエタノール (20ml) 海液を3 時間が続端した。治却後、エタノール (20ml) 海液を3 時間が終端 した。治却後、エタノールを選圧圏土し環菌を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサンー群数エチル 10:1 - 3:1) にて格製し、5ーアミノー インアノー3 - インプロピルー1 ーフェニルー (1 H) ーピラゾール (1.370g, 97.0%) を得た。 IR (KBr) 3384, 2826, 2209, 1654, 1573, 1535, 149

5, 1465, 779 , 697cm-1 d) 4ーシアノー3ーインプロピルー1ーフェニルー5 ー [3ー (4ートルエンスルホニル) ーウレイド] ー (1H) ーピラゾールの合成 数値図1の方法に等じて5-アミノ-4-シアノ-3-インプロピル-1-フェニル-(IH)-ピラゾールと4-トルエンスルホニルイングアナートネリ、反応を行い、4-シアノ-3-インプロピル-1-フェニル-5 - (3)-(4-トルエンスルホニル)-ウレイド)-(1H)-ピラゾールを合成した。数点 161-16

東語密43

4ーシアノー3ーインプロピルー1ーフェロルー5ー [3- (4ークロロベンゼンスルポニル) ークレイド] - (1H) ーピラン―ルの合成 製造的1の方法に違じて5ーアミノー4ーシアノー3ーインプロピルー1ーフェニルー (1H) ーピラゾールと4ークロロペンゼンスルホニルインシアナートより、反存を行い、4ーシアノー3ーインプロピルー1ーフェールー5ー (3ー (4ークロロペンゼンスルホニル) ーウレイド] - (1H) ーピラゾールを合成した。

R (KBr) 3324, 2972, 2233, 1720, 1582, 1508, 146 8, 1159, 1091 cm-1

4ーシアノー3ーメチルー1ーフェニルー5ー (3ー

[0048] 玻筋宛44

(4ークロロベンゼンスルホニル) ーウレイド) - (1ま) ーパラゾールのナトリウム猫の台段

4ーシアノー3ーメチルー1ーフェニルー5ー [3-(4ークロロベンゼンスルホニル) ーウレイド] ー (1 H) ーピラゾール (388m8, 0.750mmol) を水 (40ml) に懸過し、空温下で撹拌しながら 1N水酸化ナトリウム水溶液を750μ | 加え、1時間撹拌した。不溶物を建取し、違液を減圧留去し、4ーシアノー3ーメチルー1ーフェニルー5ー [3-(4ークロロベンゼンスルホニル) ーウレイド] ー (1H) ーピラゾールのナトリウム塩 (327m8, 80.0%) を得

IR (KBr) 3411, 2230, 1638, 1572, 1535, 1497, 139 5, 1307, 1257, 1148, 1074 cm<sup>-1</sup>

與施例 4 5

4ーシアノー3-メチルー1-フェニルー5~ {3ー (4ートルエンスルホニル) ウレイド] - (1H) ーピ ラゾールのナトリウム塩の合成

東路図44の方法に年じて4~シアノー3~メチルー1 ーフェニルー5- {3-(4-ドルエンスルホニル) ー ウレイド] - (1H) -ピラゾールより4~シアノー3 -メチルー1~フェニルー5- {3-(4-ドルエンス ルホニル)ウレイド} - (1H) -ピラゾールのナドリ ウム塩を得た。

IR (KBr) 3422, 2229, 1640, 1536, 1497, 1307, 126 0, 1145, 1074cm-1

與施例46

4ーシアノー1ーシクロヘキシルー5- [3-(4-トルエンスルホニル) ウレイド! -(1H)-ピラゾールのナトリム塩の合成

**政范図44の方法に毎じて4~シアノー1~シクロヘキシルー5- [3-(4-トルエンスルホニル) ウレイド] -(1H)-ピラゾールより4~シアノー1~シクロヘキシルー5- [3-(4-トルエンスルホニル) ウレイド] -(1H)-ピラゾールのナドリウム描を等** 

IR (KBr.) 3399, 2931, 2856, 2236, 1629, 1575, 145 5, 1275, 1144, 1099can-1

東施例47

4ーシアノー1ーフェニルー5ー (3ー(4ーイソプロピルベンゼンスルホニル)ーウレイド! - (1H) -ピランールの合成

5 - アミノー4 - シアノー 1 - フェニルー (1H) - ピラゾール [J. Org. Chem. 1240, 21. (1956) より公知 (354mg, 1.922mmol) のジクロロメタン (10ml) に4 - イップロピルベンゼンスルホニルイッシアナート [ドイツ国特群1289526 より公知] のクメン (2ml) 溶液を0°ににて滴下した。0°ににて30分類群した後、米ー水浴を取り除き、徐々に超過まで昇退しながら、100 分類件した。反応液を減圧留去し、現資を得た。これをシ機材した。反応液を減圧留去し、現資を得た。これをシ

(164)

リカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノールークロロホルム 1 :19) にて辞製した後に、さらに分散準備クロマトグラフィイー(シリカゲル、メタノールークロロボルム 1 :9) にて辞製し、4ーシアノー1ーフェニルー5ー {3-(4-インプロピルペンゼンスルボニル)-ウレイド} -(1H) -ピラゾール(2.6 mg、3.3%)を合成した。

|H-NMR (CD3 OD) & ;7,93 (1H, s), 7.74 (2H, m), 7.41-7.49 (5H, m), 7.27 (2H, m), 2.95 (1H, Hep, J=6.9Hz), 1.26 (6H, d,J=6.9Hz)

#### 拉格姆 4.8

4ーシアノー3ーメチルー1ーフェニルー5ー [3ー(4ーインプロピルペンゼンスルホニル) ーウレイド] - (1H) ーピラゾールの合成

域部図47の方法に結じて5ーアミノー4ーシアノー3 ーメチルー1ーフェニルー (1H) ーピラゾール [J 0 0 g. Chem. 1240, 21. (1956) より公知] と4ーイソプロピルベンゼンスルホニルインシアナート [ドイツ国特料1289526 より公知] より、反応を行い、4ーシアノー3ーメチルー1ーフェニルー5ー [3ー (4ーインプロピルベンゼンスルホニル)ーウレイド] ー (1H) ーピラゾールを合成した。

14-NMR (CD3 OD) 6; 7.76 (2H, m). 7.41 (2H, m). 7.31 (2H, m). 2.97 (1H, Hep. J=6.9 Hz). 2.35 (3H, s). 1.27 (6H, d. J=6.9Hz)

# **東施例49** 1-フェニル-5- [3-(4-クロロベンゼンスルホ

**出ル)ーウレイド] — (1H) -ピラゾールの合成製造図1の方法に着じて5-アミノ-1 -フェニルー(1H) -ピラゾールと4-クロロベンゼンスルホニルインシアナートより、反応を行い、1 -フェニル-5-{3 - (4 - クロロベンゼンスルボニル) -ウレイド} - (1H) -ピラゾールを合成した。最点 17 6 - 1** 

#### 安福例50

3ーメチルー1ーフェニルー5ー {3ー(4ークロロベンゼンスルホニル)ウレイド} ー (1H) ーピラゾールの合成

数値図1の方法に確じて5~アミノー3~メチルー1ーフェニルー(1H)ーピラゾール [J. Org. Chem. 6155, 58, (1993) より公凶]と4~クロロベンゼンスルホニルインシアナートより、反応を行い、3~メチルー1ーフェニルー5~ [3 ー (4 ー クロロベンゼンズルボニル)ーウレイド]ー(1H)ーピラゾールを合成した。融点 157-159°C

# [0049] 奥施例51

しつひょる」メルロのこと 5- (3- (4-クロロベンゼンスルホニル) -3-メ チルウレイド] -4-シアノ-3-メチル-1-フェニ ル- (1H) -ピラゾールの合成

5 - (3 - (4 - クロロペンゼンスルホニル) ーウレイド] - 4 - シアノー3 - メチルー1 ーフェニルー (1 H) ーピラゾールのナトリウム塩 (7 3 mg, 0.167mmo))、3 ードメタン (15 μ1, 0.241mmo!) のジメチルホルムアミド (2.0ml) 海液を離漏にて4.3時間媒件した。有磁路を飽水度は水にて洗浄後、無水路酸ナトリウムにて乾燥後属圧留去して残強を得た。これをシリカゲルカラムウロマトグラフィー (クロロホルム) にて整製し、5 - (3 - (4 - クロロペンゼンスルホニル) - 3 - メチルウレイド] - 4 - シアノー3 - メチルー1 - フェニルー(1H) - ピラゾール (34mg, 47.5%) を合成した。 1R (XBr) 3328, 2231, 1710, 1575, 1506, 1358, 115

#### 鱼5.2

5-[3-(4-クロロイソガンスルオニル)-1-ベンジルウレイド]-4-ツアノー3-メチル-1-リエコーソエニーフェート(11)- ピッソーアの合成

a) 5-ペンジルアミノ-4ーシアノー3-メチル-1 -フェニル-(1H)-ピラゾールの合成

5 - アミノー4 - シアノー3 - メチルー1ーフェニルー (1H) - ピラゾール (1.024g, 5.166mmol)、 泉化ベンジル(0.6ml, 5.044mmol)、 段敵カリウム (2.303g, 16.663mlのジメチルホルムアミド(25ml) 路液を塑造にて70分数枠した。 反応液を水・水に注ぎ、酵数エチルにて抽出した。 有数層を飽む食塩水にて洗浄後、減圧置去し、 りばを得た。 これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ペキサンー酢酸エテル 10:11)にて精製し、 5 - ベンジルアミノー4 - シアノー3 - メチルー1ーフェールー (1H) - ピラゾール (125mg, 8.4%)を合成した。 (1H) - ピラゾール (125mg, 8.4%)を合成した。 11-01 (1H) - 11-

b) 製造的1の方法に準じて5-ベンジルアミノー4ーシアノー3-メチルー1ーフェニルー (1H) ーピラゾールと4ークロロベンゼンスルホニルインシアナートより、反応を行い、5ー [3ー (4ークロロベンゼンスルホニル) - 1ーベンジルウレイド] - 4ーシアノー3ーメチルー1ーフェニルー (1H) ーピラゾールを合成し

IR (KBr) 3436, 2232, 1582, 1504, 1380, 1321, 125 1, 1133, 1086, 868, 758, 696, 640cm-1

# [0050] 東結例53

5 - [3 - (4 - クロロベンゼンスルキニル) ウレイド] - 4 - シアノー3 - メチルー1 - (1 - ベンジルビペリジン-4 - イル) - (1 H) - ピラゾールの台版の 4 - (2 - ベンゾイルヒドラジノ) - 1 - ベンジル

ピペリジンの白成 ペンゾイルロドラジン(7.70g, 56.555mmol)のメタノ ール(50ml)砂嶺IcO\*CICエ1ーペンジルー4ーピペリ ドン(10.5ml、56.644mmoll) か10分かけて遊下した。

たい後、米-水浴を取り除き、60°Cにて 6 時間が整接件した。再び 0°Cまで冷却し、水素化ほう紫ナトリウムに、3 52.075mmol) を少しずつ加え、2 時間接存した。メタノールを減圧留去し、残強に水を加えゾクロロメタンにて抽出した。有機個を確酸マグネシウムにて乾燥し、減圧留去し残道を得た。これをエタノールより再結晶を行い、4 - (2 - ペンゾイルにドラジノ) - 1 - ペンジルピペリジン (11.89)g、70.7% を合成した。同、72.2-7.32 (6 H. m)、4.88 (1 H. m)、3.50 (2 H. m)、1.22-7.32 (6 H. m)、4.88 (1 H. m)、3.50 (2 H. m)、1.40-7.59 (4 H. m)、1.22-7.32 (6 H. m)、4.88 (1 H. m)、3.50 (2 H. m)、1.40-7.59 (4 H. m)、1.22-7.32 (6 H. m)、2.04 (2 H. m)、1.50 (2 H. m)、1.60 (2 H. m)

4 — (2 — ペンゾイルヒドラジノ) — 1 — ペンジルピペリジン (10.107g. 33.985mmol) を譲塩数 (23ml) 七水リジン (10.107g. 43.985mmol) を譲塩数 (23ml) 七水(3ml) の混合溶液中、4時間が整盤流した。反応液を超温まで冷却した後折出した結晶を凝別した。母液を減田留去し、残強を得た。これにメタノールを加え型に減田留去し、残強を得た。これをメタノールより、再結晶を行いストードラジノー1 ー ペンジルピペリジンと塩酸塩

b) 4ーヒドラジノー1ーベンジルピペリジン2塩酸塩

学学師(2, 1.80: H, 7.61: N, 15.10: Cl, 25.49 破壁値(5, 73: H, 7.66: N, 15.03: Cl, 25.78 O) 5ーアミノー4ーシアノー3ーメチルー1ー(1ー ペンジルゼペリジンー4ーイル) - (1H) - ピラゾー

(4.336g, 62.2%) を合成した。

 1536cm-1 d) 5- [3-(4-クロロベンゼンスルホニル) ウレ イド] -4-シアノー3-メチルー1-(1-ベンジル ピペリジソー4-イル) - (1H) -ピラゾールの台版 製剤図1の方派に暮にて5-アミノー4-ツアノー3-メチルー1-(1-ベンジルピペリジソー4-イル) -(1H) -ピラゾールと4-クロロベンゼンスルキニル インシアナートより、反応を指い、5- [3- (4-) ロロベンゼンスルキニル) ウレイド] -4-シアノー3

- メチルー1 - (1-ペンジルピペリジソー4-イル) - (1H) - ピラゾールを合成した。 観点 175-1

# (0051) 東施例54

1000 1 Xmen 0 1 5 - [3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) 1 - メチルーウレイド] - 4 - シアノー3 - メチルー1 - フェニ a) 5-メチルアミノー4ーシアノー3-メチルー1ーフェニルー(1H)-ピラゾールの合成

**パー (1H) ーパラゾールの**句段

5 ーアミノー4 ーンアノー3ーメチルー1ーフェニルー (1 H) ーピラゾール(1.30g, 5.196mob)[J.0rg.Che m.1240, 21, (1956) より公知]、ヨードメタン (330 μ1, 5.301cmob))、故数カリウム (1.573g, 11.381cmob)) のジメチルホルムアミド (20ml) 溶液を盘温にて 5.0時間接件した。これを氷ー水に注ぎ、酵敵エチルド で抽出した。有機層を飽和食塩水 にて洗浄し、硫酸マ グネシウム乾燥、減圧留去し残道を得た。これをシリカ ゲルカラムクロマトグラフィー(クロホルムー酵酸エ チル 20:1)にて精製し、5ーメチルアミノー4ーシア ノー3ーメチルー1ーフェニルー(1 H)ーピラゾール (350g, 3.0%)を合成した。

|HーNBR(CDC13) 7.38-7.53 (5H, m), 4.39 (1H, m), 3.15 (3H, d, d=5.3Hz), 2.31 (3H, s)
|5 5-[3-(4-クロロベンゼンスルホニル) 1メチルーウレイド] -4-シアノー3-メチルー1-フェニル-(1H) -ピラゾールの合成

#### 東施例55

5- [3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド] -4-シアノ-3-メチル-1- [テトラヒドロー(4H) -ピラン-4-イル] - (IH) -ピラゾール

の合成 a) 4ー(2ーベンゾイルヒドラジノ)ーテトラヒドロ — (4H) ーピランの合成

IR(KBr) 3326, 3190, 2946, 2805, 2209, 1649, 1568,

**戦略図53) の方法に準じて、4ーチトラヒドロー(4H) ーピランー4ーナン、ペンゾイルヒドラジン、水素化ぼう素ナトリウムより、反応を行い4 - (2ーペンゾイルヒドラジノ) ーチトラヒドロー (4H) ーピラ** 

ンを合成した。 1R(KGr) 3298, 2939, 2853, 1637, 1548, 1479, 1319, 1095, 904car-1

b) 5-アミノー4ーシアノー3ーメチルー1ー (4-

(199

テトラヒドロー (4H) ーピラン-4-イル) - (1H) -ピラゾールの合成

ルカラムクロマトグラフィー (メタノールークロロホル **母液を減圧留去し、残渣を得た。これにメタノールを加** 1)、メトキシメチレンマロノニトリル(1.200g)、ナトリ ウムエチラート (1.000g, 14.695mmol)のエタノール(5 減圧留去した。残渣に水を加えた後に、酢酸エチルにて 抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリ ウムにて乾燥、蚊圧留去し残渣を得た。これをシリカゲ ム 3:97) にて精製し、5-アミノー4ーシアノー3-メチバー1ー (4ーテトジヒドロー (4H) ーピランー (4m)-プルン(3.800g. 17.706mmol)を凝塩酸(30 4-イル] - (1H) -ピラゾール (316mg, 17.4%)を に、この 4ーヒドラジノテトラヒドロー (4H) ーピ Dml)溶液を6時間加熱還流した。冷却後、エタノールを 反応液を室温まで冷却した後析出した結晶を違別した。 **H) ーピラン塩酸塩 (1.279g) を含む結晶を得た。次** ラン塩酸塩 (1.279g) を含む結晶(1.260g, 10.847mmo え更に斌圧留去し、残渣を得た。これをメタノールよ り、再結晶を行い4ーヒドラジノテトラヒドロー(4 4 — (2 — ベンゾイルヒドラジノ) ーテトラヒドロー ml) と水 (30ml) の混合溶液中、4時間加熱遠流した。

IR(KBr) 3381, 3340, 3241, 2213, 1656, 1567, 1540. 1489, 1383, 1141, 1088, 1014, 820cm-1 c) 5 - (3 - (4 - クロペンゼンスルホニル) ウレ

[0052] 爽施例56

5 - |3 - ベンジルー3 - (4 - かロロベンゼンスルボニル) - ウレイド] - 4 - シアノー3 - メチルー 1 - フェニルー (1 H) - ピウゾールの合成 4 - シアノー3 - メチルー 1 - フェニルー5 - [3 - 4 - シアノー3 - メチルー 1 - フェニルー5 - [3 - 4 - シロロベンゼンスルボニル) - ウレイド] - (1

(4ープロンプレングルニン) - プライド - (4ープロンプレングトン) - ピラゾールのナドリウム塩(200mg, 0.457mmo 1) . 奥化ベンジル(65μ1, 0.546mmol)、強酸テトラーnープチルアンモニウム(30mg, 0.0884mmol)を1N水酸化ナトリウム水溶液(20ml)とトルエン(20ml)の混合溶液中、100℃にて2時間が終度体で、。冷却後、1N塩酸を超光、pH 7とした後に鞣酸エチルにて抽出した。有級個を飽物食塩水にて洗浄し、強酸ナトリウムにて乾

**極後、滅圧留去し袋渣を得た。これをシリカゲルカラムクロャトグラフィー(メタノールークロロホルム 10:90) にて雑製し、5- [3ーペンジルー3ー(4ークロロベンゼンスルボニル)ーウワイド] ー4ーンアノー3ーメチルー1ーフェニルー(1H)ーピラゾール(149mg, 60.3%)を合成した。** 

IR (KBr) 3436, 2231, 1598, 1506, 1395, 1308, 125 6, 1132, 1076, 756, 632cm<sup>-1</sup>

奥施例57

5-(3-(4-ゾロモベンゼンスルホニル)-ウレイド)-4-ンアノ-3-メチル-1-フェニル-(11)-ピラゾールの合成

a) 5-(N-メトキシカルボニルアミノ)-4-シアノー3-メチル-1-フェニル-(1H)-ピラゾール

の合成では、これは、この一と光ボールーコトーニー

5ーアミノー4ーシアノー3ーメチルー1ーフェニルー(1H) ーピラゾール[J.Org.Chem.1240, 21. (1956) より公知] (5.302g.O.0267mol)、トリエチルアミン (18.6m1, O.133mol)、4ージメチルアミンピリジン (327mg, O.0027mol)、4ージメチルアミンピリジン (327mg, O.0027mol)のジクロロメタン溶液 (400ml)につでにてクロロぎ酸メチル (5.20ml, O.0673mol)を適下した。米一米浴を取り除き徐々に室温まで昇温しながら、4時間銭拌した。反応液を氷ー水に注ぎ、有機層を分離し、水層をジクロロメタンにて抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水にて洗浄、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧圏去し残渣を得た。この残渣をエタノール (300ml) に溶解し、11 N水酸化ナトリウム (30m

(300m ) に溶解し、1N水酸化ナトリウム (300m ) を加え、4時間機体した。0°Cに対却し、1N塩酸を加えて6Hで、単圧留金し残造を得た。これに水を加え酢酸エチルにて抽出し、有機腐性動和食塩水にて洗浄、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧留去し残遺を得た。シリガアルカラムクロマトグラフィー(クロホルムー酢酸エテル 4:1)にて精製し、これをメタノールより、再結晶を行い、5 - (Nーメトキシカルボニルアミノ) - 4 - シアノー 3 - メチルー1 - フェニルー(1H) ーピラゾール(6.09g, 88.08)を合成した。1H - M/R (CDC[3) 7.40-7.54 (5H, m) 6.77 (1

H, brs) , 3.78 (3H,s) , 2.42 (3H,s) b) 4ープロモベンゼンスルホンアミドのナトリウム塩 の合成

4ープロモベンゼンスルホンアミド (5.101g, 21.606mm ol) およびナトリウムエチラート (1.470g, 21.602mmo l) のエタノール (100ml) 溶液を30分間加除環消した。治均後減圧留去し、得られた残渣を減圧乾燥し、4ープロモベンゼンスルホンアミドのナトリウム塩を合成し

IR (KBr) 3213, 1154, 1118, 991, 820cm-1

c) 5- (3- (4-プロモベンゼンスルボニル) - ウレイド] - 4-ンアノー3-メギル-1-フェニルー(1H) - ピラゾールの合成

IR (KBr) 3468, 2925, 2229, 1632, 1256, 1148, 3, 744, 616cm-1

107

a) 5- (N-メトキシカルボニルインプロビルアミノ) - 4-シアノ-3-メチル-1-フェニルー (1) - ピラゾールの合成

20条字田気下、5 - (N-メトキシカルボニルアミノ)
- 4 - シアノ - 3 - メチルー 1 - フェニルー (1 H) - ビラゾール (300mg, 1.171mmol) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液に0°Cにて水発化ナトリウム (60% in o il) (70mg, 1.750mmol) を加え30分機件した。更に契化イソプロピル (170 μl, 1.811mmol) を加え、次に3カ化ナリウム (275mg, 1.835mmol) を加えた。次にジメチルホルムアミド (10ml) を加え、整温にて4時間接待した。これを氷ー水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧留去し残道を待た。これをシリカゲルカラムロマトグラフィー (ヘキサン一醇酸エチル 4:1) にて精製し、5 - (N-メトキシカルボニルイソプロピルアミノ) - 4 - シアノー3 - メチルー1 - フェニルー (1 ー ビラゾール (185mg, 25.08) を合成した。

H) ーピフノール(1620度、30.0kg 空日はした。 HH-NMR(COC(3) 7.36ー7.51(54.m)、4.27(1 H, m)、3.78(1 H, m)、2.47(3 H, m)、1.21 (3 H, d, 歩6.6 Hz)、0.73(3 H, d, 歩6.6 Hz) b) 5ーインプロビルアミノー4ーシアノー3ーチチル —1一フェニルー(1 H) ーピラゾールの合成

5 — (Nーメトキシカルボニルインプロピルアミノ) — 4 ーシアノー3 ーメチルー1ーフェニルー (1H) ーピラゾール (83mg, 0.218mmol) および5N水酸化カリウム水溶液 (2.0ml) のジエチレングリコール (5.0ml) 溶液を100°Cにて3.5時間撹拌した。これを米ー水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄、磷酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄、磷

酸ナトリウムにて乾燥後、減圧留去し残渣を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルムー酢酸エチル 10:1)にて精製し、5ーイソプロピルアミノー 4・シアノー3ーメチルー1ーフェニルー(1) - ピラゾール(185mg, 53.0%)を合成した。

11H—NIMR (CDC13) 7.39—7.56 (5H. m), 4.12 (1H. m), 2.33 (3H. s), 1.25 (6H. d, J=5.9H 2)

c) 5 — [3 — (4 — クロロベンゼンスルホニル) — 1

ーインプロピルーウレイド] ー4ーシアノー3ーメチルー1ーフェニルー (1H) ーピラゾールの合成 ローレフェニルー (1H) ーピラゾールの合成 シアノー3ーメチルー1ーフェニルー (1H) ーピラゾールセークロロペンゼンスルホニルインジアナートネリ、反応を行い、5ー [3ー (4ークロロペンゼンスルホニル) ー1ーインプロピルーウレイド] ー4ーシアノー3ーメチルー1ーフェニルー (1H) ーピラゾールを合成した。融点 193-195°C

政能例59 5-(3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-1-(2-ジメチルアミノエチル)-ウレイド]-4-シアノー3-メチル・1-フェール(1H)-ピラゾール

50 5 (Nーメトキシカルボニルー(2-ジメチルア3)5 - (Nーメトキシカルボニルー(2-ジメチル)5 ミノエチル)アミノ) - 4 - シアノー3-メチルー1ーフェニルー(1H)-ピラゾールの合成

フェニルー (1H) ーピコソールの古成 実施領58) の方法に単じて、5- (Nーメトキシカ ルボニルアミノ)-4-シアノ-3-メチル-1-フェ ニルー (1H) ーピラゾール、ジメチルアミノエチルク ロリド遊戯塩より、5- (Nーメーキシガルボニルー (2-ジメチルアミノエチル) アミノ]-4-シアノー 3) エケチル-1-フェニル-(1H)-ピラゾールを合 IH-NUR (CDC13) 7.38-7.52 (5H, m), 3.31-3.78 (5H, m), 2.44 (3H, s), 2.42 (2H, m), 2.1

4 (6H. s) b) 5ー (2ージメチルアミノエチルアミノ) ー4ーン アノー3ーメチルー1ーフェニルー (1H) ーピラゾー n 4m 実施的 8 8 b) の方法に降じて、5 ー (Nーメトキシカルボールー (2 ージメチルアミノエチル) アミノ) ー 4 ーシアノー3 ーメチルー 1 ーフェニルー (1 H) ーピラゾールより、5 ー (2 ージメチルアミノエチルアミノ) ー 4 ーシアノー3 ーメチルー1 ーフェニルー (1 H) ーピラゾールを合成した。

HH-NIR (CDC13) 7.36-7.53 (5H, m), 5.26 (1H, m), 3.51-3.57 (2H, m), 2.51 (2H, m),

2.32 (3H. s), 2.18 (6H. s) c) 5- {3- (4-クロロベンゼンスルホニル) -1 - (2-ジメチルアミノエチル) -ウレイド] -4-ツ (168)

アノー3ーメチルー1ーフェニルー(1H)ーピラゾー

エチル) ーウレイド} ー4ーシアノー3ーメチルー1ー フェニルー (1H) ーピラゾールを合成した。融点 9 イソシアナートより、反応を行い、5~〔3~〔4-ク ルアミノ) ー4ーシアノー3-メチルー1-フェニルー (11) ーピラゾールと4-クロロベンボンスルホニル ロロベンゼンスルホニル) ー1ー (2ージメチルアミノ 製造倒1の方法に導じて5一(2ージメチルアミノエチ

[0054] 東施領60

シアノー3-メチルー1-フェニルー(1H)-ピラゾ {2- (4モルホリノ) -エチル} -ウレイド] -4-**5- [3- (4-クロロベンゼンスルホニル) -1-**ールの合成

ホリノ) -エチル} アミノ] -4ーシアノー3ーメチル a) 5- [N-メトキシカルポニルー [2- (4-モル - 1 - フェニルー(1 H) - ピラゾールの合成

ルポニルアミノ) ー4ーシアノー3ーメチルー1ーフェ ル) モルホリン塩酸塩より、 5- [N-メトキシカルポ ニルー [2- (4-モルホリノ) -エチル] アミノ] -**4ーシアノー3ーメチルー1ーフェニルー(1H)ーピ <b>東施例588) の方法に準じて、5-(N-メトキシカ** ニルー (1H) ーピラゾール、4ー (2ークロロエチ ラゾールを合成した。

-2.50 (2Н. m), 2.14 (6Н. s)

(1 H. m), 2.45 (3 H. s), 2.35 (4 H. m), 2.35

н. m), 3.66 (3H, s), 3.60 (4H, m), 3.25

TH-NMR (CDC13) 7.39-7.54 (5H, m). 3.81 (1

b) 5- {2- (4モルホリノ) -エチルアミノ} -4 ーシアノー3-メチルー1-フェニルー(1H)-ピラ ゾールの合成 **実施例58b) の方法に準じて、 5-[N-メトキシカ** 

ルボニルー [2-(4-モルホリノ) -エチル] アミ

H) ーピラゾールより、5~ (2~ (4モルホリノ) ー エチルアミノ} ー4ーシアノー3ーメチルー1ーフェニ 1H-NMR (CDC13) 7.40-7.55 (5H, m), 5.41 (1 ノ] ー4ーシアノー3ーメチルー1ーフェニルー (1 ルー (1H) ーピラゾールを合成した。

H. m), 3.52-3.59 (6H, m), 2.59 (2H, m), 2.41 (4H, m), 2.33 (3H, s)

**- [2- (4モルホリノ) -エチル] -ウレイド] -4** c) 5- [3- (4-クロロベンゼンスルホニル)-1 ーシゲノー3~メチバー1~フェニバー(1H)~ピラ

**ークロロベンゼンスルホニル)-1- [2- (4モルホ** 製造倒1の方法に準じて5- (2-(4モルホリノ)-エチルアミノ] ー4ーシアノー3ーメチルー1ーフェニ **ルー (1H) ーピラゾールと4ークロロベンゼンスルホ** ニルインシアナートより、反応を行い、5~ [3~ (4

リノ) ーエチル] ーウレイド] ー4ーシアノー3ーメチ ルー1 ーフェニルー(1 H) ーピラゾールを合成した。 製点 143-155℃

35mmol) を加え、次に4ージメチルアミノピリジン (2 有機層を飽和食塩水にて洗浄、硫酸ナトリウムにて乾燥 後、減圧留去し残渣を得た。これをシリカゲルカラムク 0) にて稽製し、5 — [ジー (tertープトキシカルボニ ル) ープミノ} ー4ーシアノー3ーメチルー1ー(1ー ド) ー4ーシアノー3-メチルー1-(1-メチルピペ ノ] ーチーツゲノー3-メチバー1-(1-ベンジだげ 5-アミノー4-シアノー3-メチルー1-(1-ペン (300mg, 1.016mmol) のジクロロメタン (20ml) 裕液に **室温にてジーtertーブチルカルボナート (280μl, 3.2** カルボナート (280μl, 3.235mmol) を加え、1時間機 **メソジドガネコジソー4ーイだ) – (1H) ーポラゾー** Omg)を加え30分間撹拌した。さらにジーtertーブチル **件した。これを氷ー水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出し、** a) 5- (ジー (tertープトキシカルボニル) ーアミ ジアげペリジン-4-イル) - (1H) ーピレゾール ロマトグラフィー (メタノールークロロホルム 10:9 **ネリジソーキーイル)-(1H)-ピラゾールの合成** 5 — (3 — (4 — クロロベンボンスルホール) ウフイ リジンー4ーイル) — (1H) ーピラゾールの合成 ル (500mg, 定量的)を合成した。

**ーシアノーコーメチドーコー (コーベンジドポペリジン** (2H, s), 2.19 -2.33 (2H, m), 2.01-2.12 (2 1H-NMR (CDC13) 7.22-7.35 (5H, m), 3.81 (1 b) 5-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4 H, m), 3.53 (2H, s), 3.00 (2H, m), 2.36 Н, ш), 1.75 (2Н, ш), 1.45 (18Н, s) - 4 - イル) - (1 H) - ピラゾールの合成

ジンー4ーイル) — (1H) ーピラゾール (384mg, 0.7 ルげペリジソー4ーイル)-(1H)-ピラゾール(29 後、減圧留去し残渣を得た。これをシリカゲルカラムク アミノ) - 4 - シアノー 3 - メチルー 1 - (1 - ペンジ **-4ーシアノー3ーメチルー1ー(1ーベンジルポペリ 一ル (20ml) 溶液を窒温にて4時間撹拌した。冷却後、1** した。これに水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機 N塩酸を加え、pH 7 とした後にエタノールを減圧留去 0) にて精製し、5 — (N—tertーブトキシカルボニル 75mmol) . IN水酸化カリウム水溶液 (3.0ml) のエタノ ロマトグラフィー(メタノールークロロホルム 10:9 5- [ジー (tertープトキシカルボニル) ーアミノ] 層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥 Omg. 94.6%)を得た。

H, brs) , 3.97 (1 H,m) , 3.54 (2H, s) , 3.01 IH-NWR (CDC13) 7.21-7.35 (5H, m), 6.36 (1 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.03-2.30 (4H, т), 1.84 (2Н, т), 1.51 (9Н, s)

c) 5 - (N-tertープトキシカルボニルアミノ) -4 ーシアノー3-メチルー1- (ピペリジン-4-イル) - (1H) -ピラゾールの合成

ラフィー (メタノールークロロホルム 10:90) にて精 アノーコーメチルー1ー(1ーペンジルピペリジンー4 (60.0mg, 0.921mmol)のエタノール(10ml)遊泳を4耶 間加熱還流した。冷却後、セライトを用い濾過し、減圧 留去し残渣を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグ **ル)-(1m)-ピラゾール(J3mg. 定量的)を合成し** 製し、5-(N-tertープトキシカルボニルアミノ)-5-(N-tert-ブトキシカルポニルアミノ)-4-シ ーイル) - (1H) -ピラゾール (95ng, 0.240mnol) 10%パラジウムー校繁 (5.0mg), ぎ酸アンモニウム 4ーシアノー3ーメチルー1ー (げペリジンー4ーイ

IH-NWR (CDCI3) 4.32 (81H, m), 3.29-3.35 (2 н. m), 2.83—2.93 (2н. m), 2.30 (3н. s) 1.93-2.26 (4H, m)

**ーシアノー3ーメチバー1+(1ーメチルピペリジソー** d) 5- (N-tertープトキシカルボニルアミノ) -4 4ーイル) — (1H) ーピラゾールの合成

シリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノールーク 1 — (1 — メチルピペリジン-4-イル) ー (1 H) ー (1H) ーピラゾール (90mg, 0.295mmol), ヨードメ ナトリウムにて乾燥後、減圧留去し残渣を得た。これを トキシカルボニルアミノ) -4-シアノ-3-メチルー 5 - (N-tertープトキシカルボニルアミノ) --4ーシ ロロホルム 5:95) にて格製し、5 — (N-tertープ 1.592mmol) のジメチルホルムアミド (5.0ml) 溶液を 室温にて3時間攪拌した。これを氷ー水に注ぎ、酢酸エ チルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄、 硫酸 アノー3ーメチルー1ー(ピペリジンー4ーイル)ー タン (25μ1, 0.402mmol), 炭酸カリウム (220mg, ピラゾール (19mg, 20.2%)を合成した。

IR (KBr) 3320, 2976, 2229, 1724, 1582, 1457, 1370, 1277, 1255, 1160cm-1

メチルピペリジンー4ーイル) – (1H) ーピラゾール e) 5-アミノー4-シアノー3-メチルー1-(1-

洗浄、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧留去し残渣を得 イブ) - (1 H) - プレゾード (17mg, 0.0532mmol) の タンスルホン酸 (200 μl) を加え、2時間撹拌した。反 アノー3ーメチルーコー (ユーメチルピヘリジンー4ー 加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて アミノー4ーシアノー3ーメチルー1ー(1-メチルピ **ジクロロメタン(2. 9ml)浴液に0°Cにてトリフルオロメ 応液を減圧留去し、残渣を得た。これにアンモニア水を** 5 - (N-tertープトキシカルボニルアミノ) -4ーシ メタノールークロロホルム 10:90) にて指数し、5-た。これを薄層分取クロマトグラフィー(シリカゲル、

よコンソー4ーイラ) - (コエ) - プレンーラ (5.6 g. 48.2%) を合成した。

(2Н, m), 2.32 (3Н, s), 2.23 (3Н, s9, 2.03-2.25 (4Н, IH-NMR (CDCI3) 4.23 (2H, brs), 3.74 (1H, m), 2.99 m), 1.83-1.89 (2H, m)

**イド) ー4ーツ护ノー3ーメチバー1ー (1ーメチドガ** 製造例1の方法に導じて5-アミノー4ーシアノー3ー (1H) ーピラゾールと 4ークロロベンゼンスルホニル イソシアナートより、反応を行い、5~(3~(4~ク ロロベンガンスドギニル) セフイド] ー4ーツアノー3 **ーメチバー1ー(1-メチルポペリジソー4-イル)**f) 5 - [3 - (4 - クロロペンボンスルボール) ウフ ペリジンー4ーイル) - (1H) ーピラゾールの合成 メチバーュー (コーメチだげペラジソー4ーイだ) ー (1H) ーピラゾールを合成した。

IR (KBr) 3468, 2236, 1686, 1637, 1258, 1210, 114 4, 804, 725, 632cm-1

[0056] 実施例62

ド] ー3ーメチルー1ーフェニルー (1H) ーピラゾー 5- (3- (4-クロロベンボンスルギニル) セフイ ルのナトリウム塩の合成

**東協倒44の方法に縁じた5~〔3~(4~クロロペン** ゼンスルホニル) ウレイド} ー3ーメチルー1ーフェニ ルー (1H) ーピラゾールよりちー {3- (4-クロロ **ベンガンスルホニル) ウワイド] ー3ーメチルー1ーフ** IR (KBr) 3419, 1622, 1539, 1502, 1478, 1365, 128 8, 1137, 1088, 1070, 1013, 826, 755, 643, 622сm-1 エニルー(1H)-ピラゾールのナトリウム塩を得た。 実施例63

ド} ー4ーシアノー3ーメチルー1ー(2ーtertーブト キシカルボニルオキシエチル)- (1H)-ピラゾー 5- [3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイ ルの合成

a) 5-アミノ-4-シアノ-3-メチル-1-(2tertープトキシカルボニルオキシエチル)- (1H) - ピラゾールの合成

ル) ー5-アミノー (1H) ーピラゾール [J. Hetero 13.678mmol). ジーtertープチルカルボナート (3.8 ヒドロフラン(90ml) の混合溶液中、窒温にて7時間投 有機層を飽和食塩水にて洗浄、硫酸ナトリウムにて乾燥 cycl. Chem.,1199,12, (1975) より公知] (2.273g. Del, 16.540mmol) をジクロロメタン (10ml) ートトラ **枠した。これを氷ー水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出し、** 後、滅圧留去し残渣を得た。これをシリカゲルカラムク 1 — (2-tert-ブトキシカルボニルオキシエチル) ー ロマトグラフィー(メタノールークロロホルム 3:97) にて精製し、5-アミノ-4-シアノ-3-メチルー 4ーシアノー3ーメチルー1ー(2ーヒドロキシエチ (1H) ーピラゾール (947mg, 25.9%) 松部た。

H-NMR(DMSO-d6) 6.54 (2H, brs). 4.23 (2H, t, J=

5

5.3Hz), 4.06 (2H, t, J=5.3Hz), 2.05 (3H, s), 1.39

イド] -4-シアノー3-メチルー1- (2-tertーブ o) 5- (3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレ トキシカルボニルオキシエチル) ー (1H) ーピラゾ

スルホニルインシアナートより反応を行い、5~(3~ (4-0ロロペンゼンスルホニル) ウレイド} -4-ツ アノー3-メチルー1-(2-tert-ブトキシカルボニ 数造例1の方法に導じて5-アミノー4-シアノー3-メチルー1ー(2-tert-ブトキシカルボニルオキシエ チル) - (1H) -ピラゾールと4ークロロベンゼン **ルオキシエチル)** - (1H) -ピラゾールを合成し た。 融点 144-146℃

【0057】 東施例64

ド) ー4ーシアノー3ーメチルー1ー(2ーヒドロキツ 51 (31 (41ケロロベンガンスデギリア) ひフイ エチル) - (1H) -ピラゾールの合成

トリウムにて乾燥後、減圧留去し残渣を得た。これをシ ド} -4-シアノー3-メチルー1- (2-tertープト **キシカルボニルオキシエチル)-(1m)-ピラゾール** (69mg, 0.142mmol) および1N水酸化ナトリウム水溶液 エタノールを減圧留去した。これに水を加え、酢酸エチ リカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノールークロ ロロベンガンメラギリラ) セフイド] ー4ーシゲノー3 ルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄、硫酸ナ ロホルム 10:90) にて積製し、5- (3- (4-ク (3.0ml) のエタノール (5.0ml) 溶液を露温にて3.0時 間撹拌した。冷却後、1N塩酸を加え、pH 7とした後に 5 - [3 - (4 - クロロベンガンスドボリド) ウフイ

IR (KBr.) 3401, 2925, 2853, 2231, 1736, 1618, 157 2, 1478, 1260, 1146, 1088, 1014, 756, 628cm-1 **ピラゾール (32mg, 58.7%) を存た。** 

**ーメチルー1ー(2ーヒドロキシエチル)-(1H)-**

東施例65

チル)アミノ! ー4ーシアノー3ーメチルー1ーフェニ (2ーメトキシエチル) ウレイド) ー4ーシアノー3ー a) 5-{N-メトキシカルボニル-(2-メトキシエ メチルー1ーフェニルー(1H)ーピラゾールの合成 5- (3- (4-)0ロペンゼンスルホニル) -1-ルー (1H) ーピラゾールの合成

1H-MMR 7.38-7.51 (5H, m), 3.30-3.90 (7H, m), 3.25 **– (1H) ーピラゾール、クロロエチルメチルエーテル** ーメトキシエチル) アミノ] ー4ーシアノー3ーメチル ニルアミノ) ー4ーシアノー3ーメチルー1ーフェニル **実施例58a) 方法に準じて5-(Nーメトキシカルボ** より反応を行い、5~(Nーメトキシカルボニルー(2 - 1 - フェニルー (1H) -ピラゾールを合成した。

b) 5- (2-メトキシエチルアミノ) -4-シアノ-(3H, s), 2.44 (3H, s)

3ーメチルー1ーフェニルー(1H)ーピラゾールの合

3ーメチルー1ーフェニルー(1H)ーピラゾールより ニルー (2ーメトキシエチル) アミノ] ー4ーシアノー 5-(2-メトキシエチルアミノ)-4-シアノ-3-メチルー1ーフェニルー(1H)ーピラゾールを合成し **奥脑例58b) 方法に準じて5-(Nーメトキシカルボ** 

た。冷却後、氷ー水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出し、有 後、滅圧留去し残渣を得た。これをシリカゲルカラムク にて精製し、5~アミノー4~シアノー3~メチル~1 ービニルー (1H) ーピラゾール (73mg, 23.0%) を合

機層を飽和食塩水にて洗浄、硫酸ナトリウムにて乾燥

ロマトグラフィー (クロロホルムー酢酸エチル 4:1)

IH-NMR (CDC13) 7.38-7.54 (5H, m), 4.76 (1 H. m), 3.68 (2H, m), 3.58 (2H, m), 3.34 (3H, s), 2.33 (3H, s)

アナートより反応を行い、5~(3~(4~クロロベン - (2-メトキシエチル) ウレイド] -4-シアノー3 **-メチルー1-フェニルー(1H)-ピラゾールの合成** 製造例1の方法に準じて5~(2~メトキシエチルアミ H) ープラゾールと4クロロベンガンスルホニルインツ c) 5 - (3 - (4 - クロロベンボンスパポリル) - 1 **ガンスルボニル)-1-(2-メトキツエチル) ウフイ** ノ) ー4ーシアノー3ーメチルー1ーフェニルー (1 ド) ー4ーシアノー3ーメチルー1ーフェニルー (1 H)ープラゾールを合成した。

IR (KBr.) 3436, 2930, 2232, 1587, 1380, 1310, 126 3, 1137, 1089, 754, 632cm-1

[0058] 寒筋例66

ド} ーチーシアノー3-メチルー1ーピニルー(1H) **5-[3-(4-クロロベンボンメラギロラ) セフ**イ -ピラゾールの合成 a) 5-アミノー4-シアノー3-メチルー1-(2-メタンスルホニルオキシエチル) ー (1H)ーピラゾ 5ーアミノー4ーシアノー3ーメチルー1ー(2ーヒド 3.299mmol). 塩化メタンスルホニル (1.30ml, 16.796 混合溶液中、室温にて11時間撹拌した。これを氷ー水に 洗浄、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧留去し残渣を得 た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタ ノーチーシアノーヨーメチルー1ー (2ーメタンスルホ ロキシエチル)— (1H)—ピラゾ—ル [J. Heteroo 注ぎ、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて mmol) . トリエチルアミン (4.0ml, 28.698mmol) を **ツクロロメタン(10ml) ートャシヒドロンシン(90ml)** ノールークロロホルム 3:97) にて精製し、5ーアミ コルオキシエチル) - (1H) -ピラゾール (1.097 yol. Chem.,1199,12, (1975) より公知] (2.210g.

t, J=5.3Hz), 4.16 (2H, t, J=5.3Hz), 3.09 (3 1H-NMR (DMS0-d6) 6.61 (2H, brs), 4.43 (2H, H, s), 2.08 (3H, s) E. 33.8%)を合成した。

b) 5-アミノー4-シアノー3-メチルー1-ピニル - (1H) ーピラゾールの合成 5ーアミノー4ーシアノー3ーメチルー1ー(2ーメタ

5- (3- (4-00ロベンボンスルホール) ウフイ

4ーシアノー3ーメチルー1ーエチルー (1H) ーピラ

ゾールを合成した。融点 247-250℃

[3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド] -

**くソガンスルホニルインシアナートより反応を行い5-**

ド} ーチーンサノー3ーメチルー1ー(2-メトキシエ チル) – (18) – ピラゾールの合成

ンスルホニルオキシエチル) - (1H) -ピラゾール

(523mg, 2.141mmol) , 1、8ージアザビシクロ [5. **の テトラヒドフラン (20ml) 溶液を16時間加熱遠斑し** 

4. 0. ] - ノーセンがセン (960 x1, 6.424mmol)

H-NMR (CDC13) 4.85 (2H, brs), 4.08 (2H, m), 3.68 (2H, m), 3.37 (3H, s), 2.23 (3H, s)

り) 5- [3- (4-クロロベンゼンスルホール) ひつ イド] ー4ーシアノー3ーメチルー1ー (2ーメトキシ メチルー1ー(2-メトキシエチル)-(1H )-ピ **ランールと 4 - クロロベンボンス ルボードインシアナー** トより反応を行い、5~ [3~ (4~クロロベンゼンス **いホニル) ウレイド} ー4ーシアノー3ーメチルー1ー** (2ーメトキシエチル) - (1H ) -ピラゾールを合 成した。 融点 196-199℃

東結倒69

a) 5-アミノー4-シアノー3-メチル-1-エチル

ープラゾールの合成

ド] ー4ーシアノー3ーメチルー1ーエチルー (1H)

5- 13- (4-クロロベンガンスルボニル) ひつイ

ーメチルー1ーフェニルー(1H)ーピラゾールの合成 5- (3- (2-ナフチルスルホニル) ウレイド) -3 **ーメチルー1ーフェニルー(1H)ーピラゾールを合成** 5- (3- (2-ナフチルスルホニル) ウレイド} -3 製造倒1の方法に導じて5-アミノー3-メチルー1-58. (1993) より公知]と2-ナフチルスルホニルイ フェニルー (1日 ーピラゾール[J. Org. Chem., 6155, ソシアナート [DE1289526より公知] より合成を行い、

を滅圧留去し、残渣を得た。これをシリカゲルカラムク

**ウムー苡殊(10mg)の酢酸エチル(3.0m1)駿過液を水蛭** 

(1日) ーピラゾール(36mg, 0.243mmol), 10%パウジ ガス雰囲気下、室温にて1時間撹拌した。濾過後、濾液

ちーアミノー 4ーシアノー 3ーメチルー1ーピニルー

- (1H) -ピラゾールの合成

にて精製し、5-アミノー4-シアノー3-メチルー1 **-エチルー(1H)-ピラゾール(28mg, 76.7%)を合成** 

ロマトグラフィー(クロロホルムー酢酸エチル 4:1)

2, 1122, 771, 694cm-1

[0060] 玻璃館70

ド) -3-メチル-1-フェニルー (1H) ーピラゾ 5 — [3 — (4 — エチデスンボンスデギーデ) セフイ ールの合成

> 製造例1の方法に準じて5-アミノー4-シアノー3-メチルー1ーエチルー(1H)ーピラゾールと4クロロ

b) 5- (3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレ

イド] ー4ーシアノー3ーメチルー1ーエチルー (1

**H) ーポーゾールの合成** 

ホニルイソシアナート [DE1289526より公知] より合成 ∵ フェニルー (1 H) ーピラソール[J. Org. Chem. 615 5.58, (1993) より公知] と4ーエチルペンゼンスル **ウレイド) ー3-メチル-1-フェニル- (1H) ーピ** を行い、5-{3-(4-エチルベンゼンスルホニル)

a) 5ーアミノー4ーシアノー3ーメチルー1ー (2-5ーアミノー4ーシアノー3ーメチルー1ー(2ーメタ g. 3.88Jmmol) のメタノール (5.0ml) 海液や知過に た。これを酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水 にて洗浄、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧留去し残渣 しアミノー4ージアノー3ーメチルー1ー (2ーメトキ (189mg, 0.774mmol), ナトリウムメトキシド (210m (メタノールークロロホルム 1:99) にて精製し、5 ンスルホニルオキシエチル) - (1H) ーピラゾール シエチル) - (1H) -ピラゾール (77mg, 55.2%) を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー て6時間撹拌した。メタノールを減圧留去し残渣を得 メトキシエチル) — (1H) ーピラゾールの合成

エチル) – (1H) ーピラゾールの合成

ピニルーちーアミノー (1H) ーピラゾールと4クロロ

製造例1の方法に導じて4ーシアノー3ーメチルー1ー ペンゼンスルホニルイソシアナートより反応を行い5— **|3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイド) -** 4ーシアノー3ーメチルー1ーピニルー(1H)ーピラ

ゾールを合成した。 融点 184-187℃

[0059] 実施例67

c) 5- (3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレ

(3H, s)

イド} -4-シアノ-3-メチル-1-ピニルー(1

H) ーピラゾールの合成

z) , 5,60 (1 H, dd, J=1.0, 15.5Hz) , 4.98 (1

IH-NMR (CDCI3) 6.71 (1 H, dd, J=8.9, 15.5H

H, dd, J=1.0, 8.9Hz) , 4.64 (2H, brs) , 2.28

製造例1の方法に準じて5-アミノー4-シアノー3-

IR (KBr) 3430, 1602, 1541, 1501, 1385, 1301, 124

製造例1の方法に準じて5-アミノー3-メチルー1-

ラゾールを合成した。

IR (KBr) 3537, 1732, 1564, 1503, 1468, 1334, 115 4, 1090, 1026, 922, 752, 658cm-1

東施例71

3ーメチルー1ーフェニルー(1H)ーピラゾールの合 5-(3-メチルスルホニルウレイド)-4-シアノー

a) メタンスルホンアミドのナトリウム塩の合成

IR (KBr) 3440, 1652, 1352, 1318, 1213, 1136, 996cm **実施例57b) の方法に準じてメタンスルホンアミドよ** り、メタンスルホンアミドのナトリウム塩を合成した。

ノー3ーメチルー1ーフェニルー(1H)ーピラゾール b) 5- (3-メチルスルホニルウレイド) -4-シア

ーシアノー3-メチルー1-フェニルー(1H)-ピラ **3mg, 1.260mmol)、メタンスルホンアミドのナトリウム** ルム暦を分離し、これを飽和食塩水にて洗浄、硫酸ナト リウムにて乾燥後、減圧留去し残渣を得た。これをシリ カゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-酢酸 て幇製し、5-(3-メチルスルホニルウレイド)-4 3ーメチルー1ーフェニルー(1H)ーピラゾール(32 **フランを減圧留去し、残渣を得た。これにクロロホルム** エチル4:1→ メタノールークロロホルム 10:90) に 塩 (738mg, 6.302mmol) のテトラヒドロフラン (20m 1) 溶液を9時間加熱遠流した。冷却後、テトラヒドロ を加え、鏡いてIN塩酸を加え、pH3とした。クロロホ 5 — (Nーメトキシカルポニルアミノ) -4-シアノ-ゾール (35mg, 8.7%) を得た。

IR (KBr) 3436, 2232, 1611, 1501, 1312, 1252, 114 6, 1114, 968, 768, 696cm-1

東施例72

イド} ー3ーメチルー1ーフェニルー(1H)ーピラゾ 5- (3 – (4 – イソブチルベンゼンスルホニル) ウレ ールの合成

製造例1の方法に準じて5-アミノ-3-メチル-1-5, 58, (1993) より公包] と4ーインブチルペンゼン 合成を行い、5- [3- (4-インブチルベンゼンスル ホニル) ウレイド] ー3ーメチルー1ーフェニルー (1 スルホニルイソシアナート [DE1289526より公知] より フェニルー (1H) ーピラゾール[J. Org. Chem., 615 H)ーピラゾールを合成した。

IR (KBr) 3536, 2958, 1734, 1598, 1564, 1502, 146 7, 1334, 1154, 1090, 1027, 921, 754, 691cm-1

ド) ー4ーシアノー3ーメチルー1ー(2ージメチルア a) 5ーアミノー4ーシアノー3ーメチルー1ー (2ー ジメチルアミノエチル) - (1H) -ピラゾールの合 5- (3- (4-クロロベンゼンスルホニル) ウレイ ミノエチル) — (1H) ーピラゾールの合成

液を氷ー水に注ぎ、これを酢酸エチルにて抽出し、有機 斌圧留去し残渣を得た。これをシリカゲルカラムクロマ 5) にて粒製し、5ーアミノー4ーシアノー3ーメチル 5ーアミノー4ーシアノー3ーメチルー1ー(2ーメタ ら室温まで徐々に昇温しながら10.5時間撹拌した。反応 (1.273g, 5.211mmol), 50%ジメチルアミン水溶液 (3. Dモ1)のジメチルホルムアミド (30ml) 治液を0°Cか トグラフィー (メタノールークロロホルム 3:97→ 5:9 **−1−(2−ジメチルアミノエチル)− (1H)−ピ ンスルホニルオキシェチル)- (1H)-ピラゾール** 層を飽和食塩水にて洗浄、硫酸ナトリウムにて乾燥後、

IH-NMR (CDCI3) 5.90 (2H. brs), 3.97 (2H, m), 2.61 (2H, m), 2.27 (6H, s), 2.16 (3H, s) ラゾール (528mg, 52.4%) を合成した。

b) 5- (3- (4-クロロペンゼンスルホニル) ウレ イド] ー4ーシアノー3ーメチルー1ー (2ージメチル アミノエチル) – (1H) ーピラゾールの合成

ナートより合成を行い、5~(3~(4~クロロペンゼ 製造例1の方法に準じて5ーアミノー4ーシアノー3ー **- ポージードと4 - クロロベンガンメラギニガインシア** ンスルホニル)ウレイド] ー4ーシアノー3-メチルー 1 — (2 — ジメチルアミノエチル) — (1 H) — ピラゾ メチルー1ー (2ージメチルアミノエチル) ー (1H)

R (KBr) 3388, 2227, 1634, 1572, 1478, 1258, 1145, ールを合成した。 087, 1014cm-1

[0061] 実施例74

ド] ー3-メチルー1ーシクロヘキシルー(1H)ーピ 5- [3-(4-クロロベンゼンスルホール) ウフイ ラゾールの合成

cl. Chem., 523, 12. (1975) より公知]と4ークロロ 製造例1の方法に準じて5-アミノ-3-メチル-1-シクロヘキシルー (1H)ーピラゾール[J. Heterocy **ペンガンス ラボーラインシアナートポリ5ー (3 - (4 - クロロベンガンスドギニア) セフイド] ー 3 - メチア** -1-シクロヘキシル-(1H)-ピラゾールを合成し た。融点 300℃以上

5- (3- (4-メトキシカルボニルベンゼンスルホニ **ル)ウレイド] ー3ーメチルー1ーフェニルー(1H)** ーピラゾールの合成

m. 6155, 58, (1993) より公知]と4ーメトキシカルボ **ニルベンゼンスルホニルインシアナートより5-{3-**(4ーメトキッセルボニドベンガンスルギニア) ひつん ド} ー3-メチルー1-フェニルー(1H)-ピラゾー 製造例1の方法に増じて5ーアミノー3-メチルー1-シクロヘキシルー (1H) ーピラゾール[J. Org. Che ルを合成した。融点 154-156℃

ド] ー3ーメチルー1ーフェニルー (1H) ーピラゾー 5- (3- (2-クロロベンガンスルホニル) ウレイ ルの合成

ホニルイソシアナートよりちー (3ー (2ークロロペン フェニルー (1H) ーピラゾール[J. Org. Chem., 615 5, 58, (1993) より公知]と2ークロロペンゼンスル ガンスルホコル) ウレイド| ー3ーメチルー1ーフェニ ルー (1H) ーピラゾールを合成した。融点 110ー 製造例1の方法に準じて5-アミノー3-メチルー1-

東施例ファ

1 3 ငိ

ド] ー3-メチルー1-シクロヘキシルー(1H)-ピ 5-(3-(2-クロロベンボンスルボール) ウフイ ラゾールの合成

シクロヘキシルー (1H)ーピラゾール[J. Heterocy **一クロロベンゼンスルホニル) ウフイド] ー3ーメチル** 製造例1の方法に準じて5-アミノー3-メチルー1cl. Chem., 523, 12, (1975) より公知]と2ークロロ **ペンガンスルホールインシアナートより5~(3~(2** - 1 - シクロヘキシルー(1 H) - ピラゾールを合成し た。融点 187-189℃

イド] ー3-メチル-1-フェニル-(1H)-ピラゾ 5- (3- (4-n-ブチルペンゼンスルホニル) ウレ

フェニルー (1H) ーピラゾール[J. Org. Chem., 615 製造倒1の方法に挙じて5-アミノー3-メチル-1-5, 58, (1993) ., 523, 12, (1975) より公知]と4 リ5- [3- (4-n-ブチルベンゼンスルホニル)ウ レイド) ー3-メチルー1-フェニルー(1H)-ピラ -n-ブキラベンベンガンスガボニガインシアナートポ ゾールを合成した。融点 100-103℃

イド} ー3ーメチルー1ーフェニルー(1H)ーピラゾ 5- (3- (4-カルボキツベンガンスルホール) ウフ 【0062】 奥施例79

ールの合成

ム水溶液 (5:0ml) のメタノール (10ml) 溶液を0℃か 後、減圧乾燥し、5- |3- (4-カルボキシベンゼン 3ーメチルー1ーフェニルー5ー (3ー (4ーメトキツ え、pH 3とした。析出した結晶を違取し、水にて洗浄 スルホニル) ウレイド] ー3ーメチルー1ーフェニルー セラボーラくソカソメラギーラ) セフィド] - (11) ーピラゾール (103mg, 0.249mmol). SN米製たカリウ ら室温まで徐々に昇温しながら2時間撹拌した。メタノ 一ルを減圧留去し、これにより得た水溶液をIN塩酸加 (1H) ーピラゾール (56mg, 56.3%) を得た。

134 IR (KBr) 3068, 1704, 1600, 1560, 1503, 1404, 3, 1262, 1168, 1090, 764, 695, 614cm-1 51 [3- (ペンジルスルホニル) ウレイド) -3-メ

フェニルー (1H) ーピラゾール[J. Org. Chem., 615 ド} ー3ーメチルー1ーフェニルー(1H)ーピラゾー 製造倒1の方法に準じて5-アミノー3-メチルー1-シアナート[J. Org. Chem., 1597, 39, (1974) より 5, 58, (1993) より公包]とベンジルスルボニルイン 公包]より5~ (3~ (ペンジドスドボリア) ウフイ チルー1ーフェニルー(1H)ーピラゾールの合成 ルを合成した。融点 163-165℃

ド] ー3-メチルー1ーフェニルー (1H) ーピラゾー 5-(3-(4-メトキツんソガソスアホリア) ひフイ

製造例1の方法に準じて5-アミノー3-メチルー1-フェニルー (1H) ーピラゾール[J. Org. Chem., 615 ンスルホニルイソシアナート[DE1289526 より公知]より 5- (3- (4-メトキツベンゼンスルホニル) ウレイ ド] ー3-メチルー1-フェニルー(1H)-ピラゾー 5, 58, (1993) より公知]と4ーメトキツペンペンだ ルを合成した。 融点 110-113°C 5~〔3~〔4~〔げペリジソー1~カルボニル) ーベ ンゼンスルホニル] ウレイド] ー3ーメチルー1ーフェ ニルー (1H) ーピラゾールの台政

ール (102mg, 0.255mmol)、ピペリジン (60μ1,0.607m 3ーメチルー1ーフェニルー5ー (3一 (4ーカルボキ シベンガンスルキコル) ウレイド] - (1H) ーピラジ 81) 1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチ いホルムアミド (10ml) ーテトラヒドロフラン (10ml) の混合溶液中、0°Cから徐々に窒温まで昇退しながら一 晩撹拌した。反応液を減圧留去し残渣を得た。これをシ リカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノールークロ ロホルム 3:97) にて精製し、5~ [3~ [4~ (ピペ コジソー1ーセデボリア) ーベンボンスドギリア| ケフ イド] ー3ーメチルー1ーフェニルー(1H)ーピラゾ ルカルボジイミド塩酸塩 (60mg, 0.313mmol) をジメチ - ル (30mg, 25.2%) を待た。

IR (KBr) 2941, 1635, 1500, 1446, 1339, 1274, 116 1, 758, 676, 603cm-1

東施例83

5-(3-(4-ヒドロキシメチルーベンゼンスルホニ **(14) ウレイド] ー3ーメチルー1ーフェニルー (1H)** - ピラゾールの句段

[DE] , 0.527mol) の下トウヒドロフレン製施後 (2.0mg) 5- (3- (4-メトキシカルボリルベンゼンスルホー ーピラゾール (117mg, 0.282mmol) のテトラヒドロフ **ラン溶液 (2.0ml) を水粧化リチウムアルミニウム (20.** |) に0°Cにて滴下した。氷ー水浴を取り除き徐々に室 **温まで昇温しながら、2時間撹拌した。反応液にテトラ** 17) ウワイド] - (3-メチル-1-フェニル-1H) ヒドロフランー水 (1:1) を滴下し、折出物を濾過する ċ

(174)

ことにより除去し、違液を減圧留去し残渣を得た。これ クロロホルム 3:97) にて格敷し、5~(3~(4~ヒ **ドロキツメチガーベンガンスルボコル) ウフイド) ー3** をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノールー ーメチルー1ーフェニルー(1H)ーピラゾール(92m 8,84.4%)を得た。

IR (KBr.) 3437, 3079, 1600, 1565, 1501, 1382, 1340. 1163, 1095, 1048, 925, 757, 684cm-1

[0063] 東施例84

5- (3- (4-カルパモイルーペンゼンスルホニル) **ウレイド) ー3ーメチルー1ーフェニルー (1H) ー** ピラゾールの台段

**タノール (10ml) 猫液やオートクワーブ中70℃にて18** ルベモイルーベンゼンスルホニル) ウレイド) ー3ーメ **5l (3 – (4 – メトキッカルボリルベンボンスルホー** 時間加熱した。反応液を減圧留去し残渣を得た。これを 政協クロマトグラフィー (シリカゲル、メタノールーク ロロホルム 10:90) にて槍殺し、5ー [3一 (4ーカ チルー1ーフェニルー (1H) ーピラゾール (82mg ル) ウレイド] ー3ーメチルー1ーフェニルー (1H) **-ピラゾール (130mg, 0.314mmol) のアンモニアーメ** 77.0%) を合成した。

IR (KBr) 3460, 1680, 1610, 1558, 1503, 1407, 1380 1345, 1170, 764, 677cm-1

## 東施例85

5- [3 – (4 –nーブチルカルバモイルーベンゼンス **ルホニル) ウレイド] ー3ーメチルー1ーフェニルー** (1H) ーピラゾールの合成

5- (3- (4-カルボキシベンゼンスルホニル) ウレ ンスルボニル) ウフイド} ー3ーメチルー1ーフェニル **政施例82の方法に準じて3-メチルー1-フェニル-**り、5-{3-(4-n-ブチルカルパモイルーベンゼ イド] - (1H) -ピラゾール、ローブチルアミンよ

IR (KBr.) 3352, 2930, 1643, 1558, 1502, 1453, 1340, 1171, 1092, 1026, 762, 694, 673, 614cm-1 - (1H) -ピラゾールを合成した。

#### 東施例86

ド) ー3ーメチルー1ーフェニルー(1H)ーピラゾー 5- [3- (3-メチルペンボンスルホニル) ウレイ

特開昭63-258846の方法またはそれに準じて3 例1の方法に導じて5- [3- (3-メチルペンゼンス 58. (1993) より公知] より3ーメチルベンゼンス ルホニルイソシアナートを合成し、これと5ーアミノー **3-メチルー1-フェニルー (1H)-ピラゾール[J.** - メチルベンゼンスルホンアミド[J. Org. Chem., 702 Org. Chem., 6155, 58, (1993) より公知]より製造 ルホニル) ウレイド} ー3ーメチルー1ーフェニルー (1H) ーピラゾールを合成した。

IR (KBr.) 3332, 1729, 1631, 1598, 1540, 1501, 138

5, 1349, 1279, 1237, 1137, 1100, 912, 758, 699, 63

### 東施例87

イド] ー3-メチルー1ーフェニルー(1H)-ピラゾ 5-{3-(4-t-ブチルベンゼンスルホニル) ウレ ールの合成

**トペンゼンスルホニルインシアナートを合成し、これと ーブチラくンガンメラギニラ) セフイド】 ー岛ーメチラ 寺開昭63-258846の方法またはそれに準じて4** しょしづチルベンゼンスルホンアミドより4ーtーブチ ピラソール[J. Org. Chem., 6155, 58, (1993) より IR (KBr.) 3523, 2964, 1733, 1597, 1564, 1503, 147 5ーアミノー3ーメチルー1ーフェニルー (1H)ー 公知]より製造例1の方法に簿じて5ー [3一(4-t - 1 - フェニル- (1H) - ピラゾールを合成した。 7, 1333, 1147, 1112, 571 cm-1

# 東施例88

ド) ー3ーメチルー1ーフェニルー(1H)ーピラゾー 5- [3- (3-クロロベンゼンスドボニル) ウレイ この合成

フェニルー (1H) ーピラゾール[J. Org. Chem., 615 3) より公包]より5~ [3~ (3~クロロペンゼンスル 製造倒1の方法に準じて5-アミノ-3-メチル-1-5, 58, (1993)より公知]と3-クロロベンゼンスルホ ニルイソシアナート[J. Org. Chem., 7022, 58, (199 **ホニル) ウフイド] ー3-メチル-1-フェニル-(1** H)ーピラゾールを合成した。

IR (KBr) 3342, 1601, 1542, 1501, 1300, 1143, 592cm

# [0064] 実施例89

5-{3-(チオフェン-2-イル-スルホニル)ウレ イド] ー3ーメチルー1ーフェニルー(1H)ーピラゾ ールの合成

5, 58, (1993) より公知]とチオフェンー2ーイルース イルースルホニル)ウレイド} - 3 - メチルー1 - フェ フェニルー (1H) ーピラゾール[J. Org. Chem., 615 製造例1の方法に準じて5~アミノー3~メチルー1~ (1993) より公知]よりちー (3一 (チオフェンー2ー ルホニルインシアナート[J. Org. Chem., 7022, 58. ニルー(1H)ーピラゾールを合成した。

IR (KBr) 3424, 1601, 1542, 1501, 1299, 1132, 593cm

#### 東施例90

ド) ー4ーシアノー3ーエトキシカルボニルメチルー1 5- [3-(4-クロロベンガンスルホール) ひフイ **ーフェニルー(1H)ーピラゾールの合成** 

ピラゾール [ J. Am. Chem. Soc., 2456, 81, (1959) よ 製造例1の方法に準じて5ーアミノー4ーシアノー3ー り公엂] と4 ークロロベンガンスルホールインシアナー エトキシカルボニルメチルー1ーフェニルー(1H)ー

、より、反応を行い、 5~(3~(4~クロロベンゼン スルホニル) ウレイド] ー4ーシアノー3ーエトキシカ **ルボニルメチルー1ーフェニルー(1H)ーピラゾール** を合成した。

R (KBr) 3416, 2234, 1737, 1611, 1505, 1396, 1265, 1148, 1077, 758, 630cm-1

## 英格应9 1

ド] ー4ーシアノー3ーカルボキシメチルー1ーフェニ 5- [3-(4-クロロベンガンスドギード) ひフイ ルー(1 H)ーピラゾールの合成

**東筋倒35の方法に準じて、5-{3-(4-クロロペ** キシカルボニルメチルー1ーフェニルー(1H)ーピラ **ンゼンスルホニル)ウレイド) ー4ーシアノー3-エト ハ) ウロイド] ー4ーシアノー3ーカルボキシメチルー** IR (KBr.) 3272, 2237, 1726, 1596, 1502, 1159, 1092. ゾールより5~〔3~(4~クロロベンゼンスルホニ 1-フェニルー(1H)ーピラゾールを合成した。

#### 英施例92 758cm-1

東施例83の方法に準じて、5-{3-(4-クロロベ **ソガンス ラギコラ) セフイド】 -4-シアノ -3-HF** キシカルボニルメチルー1ーフェニルー(1H)ーピラ ド] -4-シアノ-3- (2-ヒドロキシエチル) -1 ゾールよりちー (3- (4-クロロベンゼンスルボニ ちー (3 – (4 – クロロペンガンスドキード) ウフイ **-フェニルー(1H)-ピラゾールの合成** 

チル) ー1ーフェニルー (1H) ーピラゾールを合成し

IR (KBr) 3380, 3280, 2362, 1507, 1350, 1326, 1161, 1132, 806, 768, 680, 595, 490cm-1

# 5 — 【3 — (4 — n — プロパラベンポンスラギニル) ウ 東施例93

レイド] ー3ーメチルー1ーフェニルー (1H) ーピラ **ペンゼンスルホニルインシアナートを合成し、これとら** -アミノー3ーメチルー1ーフェニルー(1H)ーピラ ゾール[J. Org. Chem., 6155, 58, (1993) より公知] より製造倒1の方法に準じて5~ [3~(4~n~プロ **からくソガンメラギリラ) セフイド) ー岛ーメルラー1 侍期昭63-258846の方法またはそれに準じて4** -nープロピルペンゼンスルホンアミド [Bioorg. Che m., 387, 22, (1994)より公知] より4ーnープロピル IR (KBr.) 2961, 1732, 1599, 1556, 1502, 1458, 1384, - フェニルー(1 H) - ピラゾールを合成した。 ノールの合成

[0065] 上記実施例および製造例は以下の扱のとお 1349, 1297, 1246, 1140cm-1 (4ce7) U である。

#### 【聚129】 2

10) ウレイド} ー4ーシアノー3ー (2ーヒドロキシエ

	朝	数道例化合物1のナトリウム塩	化合物1の	数描写		4
À	. <b>É</b>	F	Ħ.	Ħ	4-Me-Ph	•
Ħ	Ė	Ħ	Ħ	Ħ	4-Me-Pb-	8
Ħ.	Ė	Ş	æ	Ţ.	4-Mc-Ph-	-

[我130]

[00066]

(ke8)

R.	H.	Ħ	Ħ.
R°	H	ä	#
<b>.</b>	Ħ	-CO <sub>2</sub> Et	ноэ-
æ	H.	Ħ	Ŧ
¥	Ħ.	Ħ	Ħ
æ	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-
の変	ស	9	7

(R69)

[0067]

	æ	¥	Ħ	Ħ	Ħ,	Ħ.	Ħ,	Ħ	Ħ.	Ę	Ķ	Ħ	Ħ	÷	Ŧ	Ħ	Ħ	¥	Ħ.
	æ	Ė	2-pyridyl-	Me.	Cyclohexyl-	Ę	4-NO <sub>2</sub> -Ph-	4-NH <sub>2</sub> -Ph-	4-AcNH-Pb.	4-Me-Pb-	4.Ci-Fi	4-Br-Pb	-8	<b>Q</b> T	PbCH <sub>T</sub>	z y z	2-NO <sub>2</sub> -Pb-	2-NH <sub>2</sub> -Pb.	2-Me-Pb-
[表131]	'n	Ş	ġ	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	ξ	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş
_	R3	Ħ	Ħ	Ä	Ħ	÷	Ħ.	÷	Ħ.	Ħ	Ħ	÷	Ħ	Ħ	Ė	Ħ	Ė		Ħ
	F,	Ħ	Ħ.	Ħ	Ħ	Ħ	Ħ	Ħ,	Ħ.	Ħ	Ħ	Ħ	Ħ.	Ħ	Ħ	Ħ.	Ħ.	Ħ	Ħ
- <del>-</del>	,E	Ė	4-Me-Ph-	4-Me-Pb-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Mc-Ph	4-Me-Pb-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Mc-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Pb-	4-Me-Ph-	4-Me-Pb-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-	4-Me-Ph-
N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-	実施例	1	7	60	4	ĸ	•	7	90	6	10	n	11	13	14	\$1	16	11	. 18
)=z																			

	ı														7	a.	Re	-св,со,н	Ħ	Μφ	ធំ	Me <sub>2</sub> N(CH) <sub>2</sub> -	Ħ.	Ħ.	<u>i</u>	Ė				F.	Me	Ħ	Me-
ž.	H.	Ħ	#	¥	Ŧ.	Ħ.	Ķ	Ř	ឌ	혋	Å	å	Ė	£	CH,CN	-CII,CO,Et	κ	Ė	Ė	ė	£	£	Ė	Ė	Ė	Ė	ウム塩	な	蝈	Ė	Ė	É	Ė
<b>2</b> 4	2Ci-Pb-	Ė	Cycloheryl-	Ė	ė	÷	Ė	ė	Ģ	£	ė	ė	Ė	Ė	Ė	Ė	R.	Ş	Ş	Ş	ģ	ş	Ş	Ş	Ş	Ş	ナトリウィ	実施例化合物25のナトリウム塩	実施例化合物4のナトリウム塩	Ş	Ş	Ħ.	Ħ.
· **	Ş	Ş	Ş	Ħ	·co,Et	-соун	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	R	H·	#	F	Ħ.	ä	Ħ	Ŧ.	Ħ	Ħ.	実施倒化合物37のナトリ	化合物250	と合物4の	Ħ.	Ħ.	Ħ.	#
2	Ħ	· #	H-	×.	Ŧ	Ħ	÷.	Ħ.	÷	¥	Ŧ	Ħ	Ħ	Ŧ.	Ŧ.	Ħ	R,	Ħ.	Ħ	Ħ	Ħ.	Ħ.	<b>#</b>	Œ.	±.	Ħ.	実施倒(	東格別	東路倒	Ħ.	Ħ	Ħ.	Ä
R' R³	4-Me-PhH	2-Me-Ph- ·H	2-Me-PhH	2-Mc-PbH	4-MePbH	4-Me-Ph-	4-Me-PhH	2-Me-Ph. ·H	4-Me-PhH	2-Me-PbH	4Me-PhH	2-Me-PhH	4-Me-PhH	2-Me-Pb -H	4-Me-PbH	4-Me-PhH	'A	4-Mo-Pb-	4-CI-Ph	4-CI-Ph-	4-CI-Ph-	4-CI-Ph-	4-NO <sub>2</sub> -Ph-	4-NH <sub>2</sub> -Pb-	4-Me-Ph-	4-Ci-Ph				4-Pr-Pb	4-Pr-Pb-	4C:Pi	4C-P
與結金	19	20 27	11 12	ដ	تع 4	<b>z</b>	24	36	27 4	28	29	30	31.	32 2	33	<b>8</b>	実施例	35	36	33	38	39	4	14	.4	43	4	3	94	ŧ	84	49	99

[聚133]

[数132]

 Hone
 Me

 Hone
 Me

 CM
 Ph
 Me

4-Bu-Pb

4C:P

ė ė

4-MeO,C.Pb -H

+C:Pi

ä	ΜÇ	Μę	Me	Me	Me-	Me	Ř	¥.	Me	Me	Me		Μė	Ä	M¢.	Μę	Me	
R <sup>5</sup>	É	Pb.	d d	Ė	Ŷ	Ŗ	£	Ė	Ė	Ė	Ç,	44	'Bu0CO <sub>1</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OB	Ė	CH <sub>2</sub> =CH-	Bt.	
<b>7</b> 2	Ş	Ş	Ş	ģ	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	Ş	-119	Ş	Ş	Ş	Ş	Ċ	ľ
R³	Ħ.	PhCH.	·Ħ	Me	Ħ	Ę	±,	ķ	Me <sub>3</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -	(GB)·r	Ħ	実施例化合物50のナトリウム塩	Ħ	F.	MeO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>T</sub>	Ħ	н	
R3	We-	Ħ	r.	Ŧ.	÷	hCH <sub>2</sub> -	Ħ.	Ŧ	Ħ.	Ħ	H	東路	Ħ	Ħ.	Ħ.	E	æ	
R.	4-Cl-Ph	4CI-Ph	4Cl-Ph-	4C-P	4C.Pb	4-CI-Ph-PhCHr	4.Br-Ph-	4Ci-Pb	4.C.Pb	4C:Pb	4C:P4		4.C.P.	4-Cl-Ph	4-Cl-Pb	<b>40</b>	4-Cl-Ph	
実格例	51	23	8	×	53	35	. 23	88	29	8	19	8	ន	Z	8	8	63	

[表136]

4-MeO-Pb- -H

4-HO<sub>2</sub>C-Ph. .H

PhCH<sub>T</sub>

2-C1-Ph

4.Bu-Ph

83 4-НОСИ-РЪ- .Н

[要134]

[表135]

9

特閣平10-7658

ъ°	Me	Μ¢	Me	Me	Me-	Μę	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	-сн,со,н	-(СН <sub>2</sub> ),ОН	Me-	
R.	ż	Ė	Ė	Ė	Ė	Ė	Ė	Ė	Ė	Ė	
#	Ħ	Ħ	Ħ.	Ħ.	ä	÷	ġ	Ş	Ş	Ħ	
R,	#	¥	ä	Ä	Ħ.	Ħ	Ħ,	Ħ	Ħ	Ħ	
R.	¥	Ħ	Ħ	æ	÷	¥.	m;	Ŧ	Ħ	Ħ	
R	H,N-Ç	"BunH.c.	3-Me-Ph-	4.Bu-Ph.	3-CI-Ph	<b>&amp;</b>	4-CI-Ph	4CI-Pb-	4Ci-Ph	4. Pr.Ph.	
実施例	\$	88	88	86	22	<b>&amp;</b>	8	2	8	g	

5-スルホニルウレイドピラゾール誘導体 のECE阻害作用 [発明の効果] [0068]

100 μMロイペプチン、20 μ MペプスタチンAを含む

試験化合物とラット肺ECE(10μg)を1mM NEM、

で可溶化し、超遠心した上清をラット肺EGEとした。

100㎞トリスー塩酸緩衝液 (pH 7.0) 中にて37°Cで

モジナイザーでホモジナイズし、超遠心分離した。最終 ラット肺組織を5mM 塩化マグネシウム、1mM フ ッ化フェニルメチルスルホニル (PMSF)、20μM ペプスタチンA、20µM ロイペプチンを含む20 イザーセホモジナイズした。800 ×6 で強心し、その上 清を100,000 ×G で超遠心し沈殿として得、上記報衝液 **山類成分などを洗浄した。その沈殿を懸濁し、ガラスホ** mMトリス-塩酸梅筍液 (pHJ.5 ) 中で氷冷下ホモジナ 的に得られた沈殿を0.5% Triton X-100 にて懸濁し超遠心分離する操作をさらに2度綴り返し、 ラット肺ECEの櫚製とECE阻害活性の測定

1 量をサンドイッチ酵素抗体により定量し、ECE活性

なるように添加し反応を停止した後、生産されたETー を測定した。ECE阻害活性評価は試験化合物存在下あ るいは非存在下でECE活性測定を行ない、試験化合物

時間インキュベートした。EDTAを最終濃度1mMと

(0.8μg) を添加し、(全量200μl) 37℃で1

15分間プフインキュペートした役、F トbig EI-1

スルホニルウレイドビラゾール誘導体のECE阻害活性 [要137]

**表137に示す ようにスルホニルウレイドピラゾール誘** 

導体はECEを阻害した。

のECE阻害活性を評価した。

本発明化合物	1 C 5 0 (m M)
1 的杂簿	4. 6
灾施例4	0.29
<b><b> </b></b>	0.046

試験例2 ラットにおけるbig ETー1 誘発血圧変化 に対する作用 雄性SD系ラット(体置230~280g)をチオバル

ピタールナトリウム(65mg/kg 体重、腹腔内投与)で 麻酔下、加温した手術台に固定し、右大腿動脈および静 脈にカテーテルを挿入して、それぞれ血圧測定および薬 **物投与用とした。ラットにペントリニウム(10mg/kg** 

した。 3および10mg/kg) する 発昇圧反応はそれぞれ殺1 れた。		
投与群に対する阻害率で評価した。 結果 実施例37の化合物を投与 (3および10mg/kg) する ことにより、big ETー1 誘発昇圧反応はそれぞれ要 1 38のように明らかに抑制された。 [表 138]	収格期血圧の増加品 (画服)	96±4
にた。約10分の平衡 レングリコール400)お た (0 5ml/kg)。そ mol/kg)を静脈内投与 変化を指揮としたラット E C E E E E E E E E E E E	投与量(mg/kg)	0
)を腹腔内投与し、神経節道断した。約10分の平衡 期間のの後に、消媒(ポリエチレングリコール400)お よび試験化合物を静脈内投与した(O. 5ml/kg)。そ の15分後にbig ETーI(1nmol/kg)を静脈内投与 した。big ETーIによる血圧変化を指揮としたラット in vivo における試験化合物のECE阻害活性は、溶媒		

投与量(mg/kg) 収載	収格期血圧の増加量 (mmg)
0	96±4
3	65±8
10	34±6

製造例1の化合物はECE 以外のメタロプロテアーゼ、例 えば、エンドペプチダーゼ、ストロメリシンなどに対し て阻暋活性は10~5Mで20%以下であり、ECEに対し て、選択性の高いものであった。

ン変換酵素阻害作用を有し、従ってETに起因する、ま たは起因すると考えられる各種疾患、例えば循環器系の **疾患(例えば心筋虚血、うっ血性心不全、不整脈、不安** 【0069】この様に本発明化合物は優れたエンドセリ

卒中、脳梗塞、アルツハイマー病)、分泌系不全 (子鏡) **國瘍(肺ガン)、質粘膜障害、、エンドトキシンション ク、敗血症、腎障害(急性および慢性腎不全)などの治** 協良)、神経性障害(脳血管れん編、くも膜下出血、脳 炎、レイノー樹、糖尿病の合併症)、潰瘍(胃潰瘍)、 定狭心症、心肥大、高血圧)、気管収縮(肺性高血圧、 原)、自衛軍都(動原銀化、パージャー線、高安動際 **療薬および予防薬として有用である。** 

レロンテスーンの窓が				
(51) Int. Cl. 6	識別記号	庁内整理番号	<u></u>	技術報示題
A 6 1 K 31/415	ACD		A 6 1 K 31/415	ACD
	ACJ			ACJ
	ACL			ACL
	A C V			ACV
	AED			AED
31/44			31/44	
C 0 7 D 231/38			C 0 7 D 231/38	œ
401/04	231		401/04	231
402/04	231		405/04	231
409/04	231		409/04	231

논

大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 友製薬株式会社内 (72) 発明者 大橋 尚仁

#1